



ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2019/20

DOCTORANDO: RUIZ GONZÁLEZ, SARA

PROGRAMA DE DOCTORADO: D420-CIENCIAS DE LA SALUD

DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: BIOLOGÍA DE SISTEMAS

TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 29/10/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de MARIA LUZ GARCÍA GARCÍA // CRISTINTA CALVO REY.

Sobre el siguiente tema: PAPEL DE LAS COINFECCIONES VIRALES EN EL DESARROLLO DE ASMA EN NIÑOS CON ANTECEDENTE DE BRONQUIOLITIS GRAVE

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 29 de OCTUBRE 2019

EL PRESIDENTE

Fdo.: JOSÉ TOMÁS RAMOS AMADOR

EL SECRETARIO

Fdo.: JOSÉ LUIS VÁZQUEZ MARTÍNEZ

EL VOCAL

Fdo.: RAQUEL JIMÉNEZ GARCÍA

Con fecha 25 de noviembre de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

La Secretaria de la Comisión Delegada

Fdo.: RUIZ GONZÁLEZ, SARA

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad
de Alcalá

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
Y TRANSFERENCIA

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 25 de noviembre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **RUIZ GONZÁLEZ, SARA**, el día 29 de octubre de 2019, titulada, **PAPEL DE LAS COINFECCIONES VIRALES EN EL DESARROLLO DE ASMA EN NIÑOS CON ANTECEDENTE DE BRONQUIOLITIS GRAVE** para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
F. Javier de la Mata de la Mata
Documento fechado y firmado digitalmente

Copia por e-mail a:

Doctorando: RUIZ GONZÁLEZ, SARA

Secretario del Tribunal: JOSÉ LUIS VÁZQUEZ MARTÍNEZ

Directores de Tesis: MARIA LUZ GARCÍA GARCÍA // CRISTINA CALVO REY

Código Seguro De Verificación:	1VuJmjJrMFYDfLaIsypG8Q==	Estado	Fecha y hora
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	26/11/2019 12:46:31
Observaciones		Página	12/15
Url De Verificación	https://vfirma.uah.es/vfirma/code/1VuJmjJrMFYDfLaIsypG8Q==		





Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20____



Fdo. El Funcionario



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**PAPEL DE LAS COINFECCIONES VIRALES EN EL
DESARROLLO DE ASMA EN NIÑOS CON
ANTECEDENTE DE BRONQUIOLITIS GRAVE**

Tesis Doctoral presentada por

SARA RUIZ GONZÁLEZ

DIRECTORAS:

Dra. D^a. María Luz García-García

Dra. D^a. Cristina Calvo Rey

Alcalá de Henares, 2019

A mis padres

La Dra. D^a. María Luz García-García, Jefe de Servicio del Hospital Universitario Severo Ochoa, Coordinadora de Pediatría y del Programa de Doctorado de la Universidad Alfonso X El Sabio

CERTIFICA:

Que el presente trabajo de investigación titulado **"Papel de las coinfecciones virales en el desarrollo de asma en niños con antecedente de bronquiolitis grave"** ha sido realizado bajo mi dirección por D^a. Sara Ruiz González en el Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, Madrid, para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

En mi opinión, este trabajo reúne los requisitos científicos, metodológicos y formales para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde corresponda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Madrid a veintisiete de junio de dos mil diecinueve.



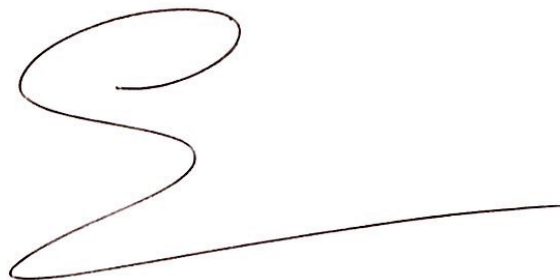
La Dra. D^a. Cristina Calvo Rey, Jefe de Sección del servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Universitario La Paz y Profesora Asociada de la Universidad Alfonso X El Sabio

CERTIFICA:

Que el presente trabajo de investigación titulado **"Papel de las coinfecciones virales en el desarrollo de asma en niños con antecedente de bronquiolitis grave"** ha sido realizado bajo mi dirección por D^a. Sara Ruiz González en el Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, Madrid, para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

En mi opinión, este trabajo reúne los requisitos científicos, metodológicos y formales para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde corresponda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Madrid a veintisiete de junio de dos mil diecinueve.

A handwritten signature in red ink, consisting of a large, stylized 'S' shape followed by a long horizontal stroke.

El Dr. D. José Ángel Gómez Carrasco, Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Príncipe de Asturias y Profesor Asociado del Departamento de Pediatría de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA:

Que el presente trabajo de investigación titulado **"Papel de las coinfecciones virales en el desarrollo de asma en niños con antecedente de bronquiolitis grave"** ha sido realizado bajo mi tutorización por D^a. Sara Ruiz González en el Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, Madrid, para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

En mi opinión, este trabajo reúne los requisitos científicos, metodológicos y formales para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde corresponda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Madrid a veintisiete de junio de dos mil diecinueve.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'JA' with a horizontal line extending to the right.



Universidad
de Alcalá

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **PAPEL DE LAS COINFECCIONES VIRALES EN EL DESARROLLO DE ASMA EN NIÑOS CON ANTECEDENTE DE BRONQUIOLITIS GRAVE**, presentada por Dña. **SARA RUIZ GONZÁLEZ**, bajo la dirección de la Dra. Dña. María Luz García García y la Dra. Dña. Cristina Calvo Rey, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 11 de julio de 2019.

Pedro de la Villa

Fdo.: Pedro de la Villa Polo



AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a mi familia, en especial a mis padres, que me lo han dado todo y me han ayudado a convertirme en quien soy hoy. A mi hermano, que me ha apoyado siempre. También a los que ya no están.

Este trabajo es el resultado de un largo camino, que comenzó cuando decidí estudiar Medicina. Desde entonces he conocido a muchas personas que me han ayudado a crecer profesional y, sobre todo, personalmente. Gracias a Alba, Marina y Laura, que han sido un apoyo incondicional desde el primer momento. A todo el equipo de Puerta de Hierro, porque ellos me enseñaron a ser pediatra. Y también con ellos viví una de las etapas más felices de mi vida. A mis coerres. A las enfermeras, ya amigas, de la UCI del Niño Jesús. A los pediatras de Montepíncipe, por acogerme como una familia cuando llegué siendo solo una adjunta inexperta. A todo el servicio de Pediatría del Severo Ochoa, y en especial a mis directoras de tesis, M^a Luz y Cristina, por ofrecerme la oportunidad de realizar esta tesis y mostrarme siempre su dedicación y su paciencia. A José Ángel, mi tutor. A los niños y las familias que han participado en este trabajo. Y a mis amigos, los de siempre y los que se han ido uniendo en el camino, que, aunque es imposible nombrarles a todos, siempre me han apoyado y han formado parte de esta carrera de fondo. A todos, muchas gracias.

RESUMEN

Introducción. Las infecciones respiratorias y el asma son patologías muy prevalentes a cualquier edad y especialmente en la infancia. La bronquiolitis constituye la causa más frecuente de infección respiratoria de vías bajas en niños pequeños, siendo el primer motivo de hospitalización en menores de un año. El virus respiratorio sincitial (VRS) es causante de hasta el 75% de los casos de bronquiolitis, pero otros agentes asociados a cuadros respiratorios de vía inferior en esta edad son los virus influenza (FLU), parainfluenza (PIV), rinovirus (RV), bocavirus (HBoV) o metapneumovirus humano (hMPV), que a menudo se detectan en coinfección. Aunque en la literatura existen múltiples estudios que analizan las coinfecciones entre los principales virus implicados en la bronquiolitis aguda, su pronóstico a corto plazo es controvertido, dado que algunos autores sugieren que las coinfecciones dan lugar a cuadros más graves, mientras que otros afirman que no tienen influencia en el curso clínico. Es bien conocido que los lactantes que padecen bronquiolitis graves asociadas a infección por VRS, pero también a otros virus como RV y hMPV, tienen mayor riesgo de desarrollar asma en la infancia. Sin embargo, hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que aporta información acerca del pronóstico a medio plazo en términos de desarrollo de sibilancias recurrentes o asma de los pacientes que precisan hospitalización por una bronquiolitis con identificación viral múltiple.

Objetivo principal. Comparar la frecuencia de sibilancias recurrentes y asma a los 6-9 años en los niños hospitalizados por bronquiolitis con infección viral doble o múltiple frente a los que presentaron infección viral sencilla. **Objetivos secundarios.** 1) Describir la frecuencia de sibilancias recurrentes y asma a los 6-9 años en niños con antecedente de bronquiolitis asociada a infección viral única y múltiple. 2) Describir las características clínicas y epidemiológicas de los episodios de bronquiolitis graves asociados a infecciones virales únicas y múltiples en niños hospitalizados menores de dos años. 3) Comparar las características clínicas del episodio agudo de bronquiolitis en los niños con coinfección viral frente a los niños en los que se detecta una infección viral única.

Pacientes y métodos. Se realizó un estudio observacional, de cohortes, longitudinal, llevado a cabo en niños menores de dos años hospitalizados con el diagnóstico de bronquiolitis viral aguda, en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa desde septiembre

de 2008 hasta agosto de 2011. Los pacientes fueron incluidos a su ingreso en un estudio prospectivo clínico-virológico de las infecciones respiratorias graves en niños, que se lleva a cabo en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa en colaboración con el laboratorio de gripe y virus respiratorios del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda) desde 1995. El diagnóstico microbiológico se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de aspirado nasofaríngeo. La inclusión de los pacientes para el presente estudio se llevó a cabo entre junio de 2017 y mayo de 2018. La realización del estudio fue aprobada por el comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores legales de todos los participantes previamente a su inclusión en el estudio. Los criterios de inclusión fueron: niños con antecedente de ingreso por bronquiolitis con detección viral positiva en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa en las fechas descritas, con una edad actual entre 6 y 9 años. Los criterios de exclusión fueron: los pacientes con enfermedad grave que impidiese la realización de espirometría, así como la negativa a participar. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos: niños con antecedente de bronquiolitis e infección viral única y niños con coinfección viral (dos o más virus identificados simultáneamente en la misma muestra). Se contactó telefónicamente con los pacientes para ofrecerles acudir a una consulta de seguimiento. En dicha consulta se realizó una exploración física con antropometría, un cuestionario clínico-epidemiológico, un cuestionario basado en el del Estudio Internacional de Asma y Alergia en Niños (ISAAC), una determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), una espirometría basal y post tratamiento broncodilatador y un prick test cutáneo para neumoaergenos. Se definió la bronquiolitis como el primer episodio de dificultad respiratoria asociado a una infección respiratoria de vías altas en niños menores de 24 meses, o presencia de una saturación transcutánea de oxígeno (SatO₂) < 95% e hiperinsuflación en la radiografía de tórax en ausencia de broncoespasmo. Así mismo, se definieron las sibilancias recurrentes como la presencia de al menos tres episodios de sibilancias excluyendo el episodio de bronquiolitis, y el asma como actual como la presencia de sibilancias recurrentes con al menos un episodio de sibilancias en los últimos 12 meses previos a la realización del estudio. Los datos se analizaron utilizando el programa SPSS 22.0.

Resultados. Del total de 351 pacientes, 244 fueron localizados y aceptaron participar en el estudio. De ellos, 63, aunque contestaron el cuestionario telefónico, no acudieron a la consulta de seguimiento, siendo la causa principal el cambio de domicilio. Fueron valorados en la

consulta 181 pacientes. Se realizó espirometría en 177, siendo válidas 172. Se obtuvo determinación de FeNO en 167 pacientes y se realizó prick test en 172, siendo los principales motivos de no realización la mala técnica, la falta de colaboración del paciente o la negativa de los padres, principalmente para la realización del prick test. La edad media al ingreso fue 4,8 meses ($\pm 5,3$), mientras que la edad media en el momento de la consulta de seguimiento fue 7 años ($\pm 0,8$). El principal virus detectado fue el VRS, seguido de RV. Se detectó coinfección viral en el 21% de los pacientes, siendo las coinfecciones más frecuentes entre VRS-RV seguido de VRS-HBoV. Al comparar las infecciones simples con las coinfecciones, no se objetivaron diferencias significativas en las variables epidemiológicas estudiadas salvo en la asistencia a guardería, que fue superior en el grupo de coinfección viral ($p = 0,007$; Odds ratio -OR- 2,8, intervalo de confianza al 95% -IC95%- 1,3-6,1) y en la rinitis alérgica, que predominó en el grupo de infección simple ($p = 0,024$; OR 0,4, IC95% 0,2-0,9). La frecuencia de madres asmáticas fue más de tres veces superior en la cohorte de infecciones simples ($p = 0,05$; OR 0,3, IC95% 0,1-1,1). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las variables clínicas estudiadas durante episodio de bronquiolitis. Se objetivó una frecuencia global de asma en toda la cohorte del 21%. Los pacientes con coinfección viral presentaban mayor riesgo de asma a los 6-9 años en comparación con los pacientes con bronquiolitis asociada a infección simple ($p = 0,049$; OR 1,9, IC95% 1-3,9). La frecuencia de ingresos por asma fue similar en ambos grupos. Sin embargo, al analizar el número de ingresos por asma, se objetivó que la cohorte de bronquiolitis asociada a coinfección viral presentaba más del doble de ingresos en comparación con las infecciones simples ($p = 0,04$). Aunque en ambos grupos se prescribió tratamiento de mantenimiento para el asma en una proporción similar, el grupo de bronquiolitis con coinfección mostró tendencia a recibir con más frecuencia tratamiento con montelukast ($p = 0,06$) y, de forma significativa, más frecuencia de la combinación salmeterol/fluticasona ($p = 0,03$; OR 3,4, IC95% 1,1-10,6). En referencia al cuestionario ISAAC recogido en la visita de seguimiento, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes en la pregunta 2, que hace referencia a la presencia de sibilancias durante los últimos 12 meses, y esta fue respondida afirmativamente casi dos veces más en el grupo de coinfección viral ($p = 0,049$; OR 1,9, IC95% 1-3,9), suponiendo una frecuencia de asma del 31% en los pacientes con coinfección. Ambos grupos presentaron valores normales de función pulmonar. No se encontraron diferencias significativas en la determinación de FeNO entre los niños con coinfección y los niños con infección simple.

Ningún niño con asma, pero con pruebas alérgicas negativas, presentó niveles de FeNO > 25 ppb. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con pruebas cutáneas de alergia positivas en el grupo de coinfecciones frente al grupo de infecciones simples. Tras el análisis multivariante, las variables rinitis alérgica, asistencia a guardería y asma a los 6-9 años mantuvieron su asociación independiente con el ingreso por bronquiolitis con coinfección viral. Se objetivó que presentar bronquiolitis con coinfección viral aumenta 2,7 veces la probabilidad de desarrollar asma a los 6-9 años ($p = 0,02$; OR 2,7; IC95% 1,2-6,8). El tratamiento con salmeterol/fluticasona se asoció con la coinfección viral, quedando muy cerca de la significación estadística ($p = 0,06$). No se objetivaron diferencias significativas en ninguna de las variables clínicas estudiadas durante el episodio agudo y el desarrollo posterior de asma, salvo en la presencia de coinfección viral. Se objetivó que, presentar cualquiera de las tres variables relacionadas con la atopia se asociaba de forma independiente con el desarrollo de asma: rinitis alérgica ($p = 0,001$; OR 3,5, IC95% 1,7-7,2), alergia alimentaria ($p = 0,05$; OR 2,6, IC95% 1-6,8) y dermatitis atópica ($p = 0,017$; OR 2,3, IC95% 1,2-4,7). Además, presentar una bronquiolitis con coinfección viral también suponía un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma a los 6-9 años ($p = 0,004$; OR 3,2, IC95% 1,4-6,9).

Conclusiones. Presentar una bronquiolitis grave con detección viral positiva doble o múltiple durante los dos primeros años de vida constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma a los 6-9 años, con una probabilidad casi tres veces superior en comparación con la infección viral simple. La prevalencia de asma encontrada en los pacientes con antecedente de bronquiolitis grave con coinfección fue tres veces superior a la prevalencia de asma en la población general, lo que podría subrayar el papel de las coinfecciones virales en el desarrollo de asma. Los pacientes con antecedente de coinfección tienen, no solo mayor riesgo de desarrollar asma, sino, además, de que esta sea más grave, precisando hospitalización con el doble de frecuencia que los pacientes con infección simple. En base a nuestros resultados, creemos que sería recomendable llevar a cabo un seguimiento estrecho de los pacientes con antecedente de ingreso por bronquiolitis con coinfección viral, orientado a evitar los factores de riesgo asociados al desarrollo de asma, así como a instaurar un tratamiento antiasmático precoz en los casos seleccionados.

ÍNDICE

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	33
BRONQUIOLITIS	35
CONCEPTO	35
EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y PATOGENIA	35
CLÍNICA	36
DIAGNÓSTICO	38
SIBILANCIAS RECURRENTES	39
CONCEPTO	39
EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y PATOGENIA	39
CLÍNICA	41
DIAGNÓSTICO	47
ASMA	47
CONCEPTO	47
EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA	47
FENOTIPOS DEL ASMA	54
FENOTIPOS INDUCIDOS POR DESENCADENANTES	55
FENOTIPOS BASADOS EN SÍNTOMAS	57
FENOTIPOS BASADOS EN BIOMARCADORES	62
CLÍNICA	68
DIAGNÓSTICO	68
VIRUS RESPIRATORIOS	73
VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL	74
CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS	74
EPIDEMIOLOGÍA	74
CLÍNICA	76
RINOVIRUS	77
CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS	77
EPIDEMIOLOGÍA	77
CLÍNICA	78
METAPNEUMOVIRUS HUMANO	78
CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS	78
EPIDEMIOLOGÍA	78
CLÍNICA	79
BOCAVIRUS	80
CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS	80

EPIDEMIOLOGÍA	80
CLÍNICA	81
INFLUENZA	81
CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS	81
EPIDEMIOLOGÍA	81
CLÍNICA	82
PARAINFLUENZA	83
CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS	83
EPIDEMIOLOGÍA	83
CLÍNICA	84
ADENOVIRUS	85
CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS	85
EPIDEMIOLOGÍA	86
CLÍNICA	86
ENTEROVIRUS	87
CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS	87
EPIDEMIOLOGÍA	88
CLÍNICA	88
CORONAVIRUS	89
CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS	89
EPIDEMIOLOGÍA	90
CLÍNICA	90
COINFECCIONES VIRALES	90
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	95
OBJETIVOS	99
HIPÓTESIS DE TRABAJO	101
OBJETIVO PRINCIPAL	101
OBJETIVOS SECUNDARIOS	101
PACIENTES Y MÉTODOS	103
DISEÑO DEL ESTUDIO	105
POBLACIÓN DE ESTUDIO	105
SUJETOS DEL ESTUDIO	106
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	106
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	107
RECOGIDA DE DATOS	107
IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	107

RECOGIDA DE DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	107
DATOS CLÍNICOS DURANTE EL INGRESO	108
DATOS VIROLÓGICOS	108
DATOS CLÍNICOS DURANTE LA VISITA DE SEGUIMIENTO	108
DETERMINACIONES REALIZADAS	110
ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA	110
DETERMINACIÓN DE FeNO	112
ESTUDIO DE SENSIBILIZACIÓN A NEUMOALERGENOS	112
DEFINICIÓN DE VARIABLES DIAGNÓSTICAS	113
BRONQUIOLITIS	113
EPISODIOS DE SIBILANCIAS	113
SIBILANCIAS RECURRENTES	113
ASMA ACTUAL	113
ANÁLISIS DE DATOS	114
CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	114
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	114
RESULTADOS	117
DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS PACIENTES INCLUIDOS	119
DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE DE PACIENTES INGRESADOS POR BRONQUIOLITIS CON DETECCIÓN VIRAL POSITIVA	120
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	120
ANTECEDENTES PERSONALES	120
ANTECEDENTES FAMILIARES	123
EXPOSICIÓN A TABAQUISMO PASIVO	125
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL EPISODIO AGUDO	125
VIRUS IDENTIFICADOS EN EL EPISODIO AGUDO	128
ANÁLISIS BIVARIADO DE LA COHORTE COINFECCIÓN VS. INFECCIÓN SIMPLE	130
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	130
ANTECEDENTES PERSONALES	130
ANTECEDENTES FAMILIARES	133
EXPOSICIÓN A TABAQUISMO PASIVO	135
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL EPISODIO AGUDO	136
DESARROLLO DE SIBILANCIAS RECURRENTES Y DE ASMA A LOS 6-9 AÑOS EN AMBOS GRUPOS	138
ESTUDIO DE LA FUNCIÓN PULMONAR	143
DETERMINACIÓN DE FeNO	145
SENSIBILIZACIÓN A NEUMOALERGENOS	146

COMPARACIÓN, MEDIANTE ANÁLISIS MULTIVARIANTE, DE LA COHORTE COINFECCIÓN VS. INFECCIÓN SIMPLE EN CUANTO AL DESARROLLO DE ASMA A LOS 6-9 AÑOS	147
ANÁLISIS DE LA COHORTE DE PACIENTES QUE PRESENTARON EPISODIOS DE SIBILANCIAS RECURRENTE FRENTE A LOS QUE NO LOS PRESENTARON	148
COMPARACIÓN DE LA COHORTE DE PACIENTES QUE DESARROLLARON ASMA A LOS 6-9 AÑOS VS. LOS PACIENTES QUE NO DESARROLLARON ASMA A LOS 6-9 AÑOS	149
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	149
ANTECEDENTES PERSONALES	149
ANTECEDENTES FAMILIARES	151
EXPOSICIÓN A TABAQUISMO PASIVO	152
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL EPISODIO AGUDO	153
COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON RESPUESTAS AFIRMATIVAS VS. NEGATIVAS A LAS PREGUNTAS 1, 5, 6, 7 Y 8 DEL CUESTIONARIO ISAAC	155
PREGUNTA 1: ¿ALGUNA VEZ HA TENIDO SU HIJO SILBIDOS O PITOS EN EL PECHO EN EL PASADO?	155
PREGUNTA 5: LOS SILBIDOS O PITOS EN EL PECHO, ¿HAN SIDO TAN IMPORTANTES COMO PARA QUE CADA DOS PALABRAS SEGUIDAS HAYA TENIDO QUE PARAR PARA RESPIRAR, EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES?	156
PREGUNTA 6: ¿ALGUNA VEZ HA TENIDO ASMA SU HIJO?	156
PREGUNTA 7: ¿HA NOTADO QUE SU HIJO TENGA PITOS AL RESPIRAR, DURANTE O DESPUÉS DE HACER EJERCICIO EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES?	157
PREGUNTA 8: ¿HA TENIDO SU HIJO TOS SECA POR LA NOCHE, QUE NO HAYA SIDO LA TOS DE UN RESFRIADO O INFECCIÓN DE PECHO, EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES?	158
COMPARACIÓN DE LA COHORTE DE PACIENTES QUE PRECISARON INGRESOS POR EPISODIOS DE SIBILANCIAS FRENTE A LOS QUE NO LOS PRECISARON.....	158
COMPARACIÓN DE LA COHORTE DE PACIENTES QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO ANTIASMÁTICO VS. LA COHORTE DE PACIENTES QUE NO PRECISÓ TRATAMIENTO	160
CORTICOIDES INHALADOS (BUDESONIDA)	161
ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS (MONTELUKAST)	162
CORTICOIDES INHALADOS MÁS AGONISTA BETA-2 DE ACCIÓN PROLONGADA (SALMETEROL/FLUTICASONA)	163
DISCUSIÓN	165
COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA COHORTE COINFECCIÓN VS. INFECCIÓN SIMPLE	168
DESARROLLO DE SIBILANCIAS RECURRENTE Y ASMA EN LA COHORTE COINFECCIÓN VS. INFECCIÓN SIMPLE	175
FACTORES DE RIESGO DE SIBILANCIAS RECURRENTE Y ASMA	176

PUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR, PRICK TEST CUTÁNEO Y DETERMINACIÓN DE FeNO	190
ESPIROMETRÍA	190
SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA	192
INFLAMACIÓN EOSINOFÍLICA (DETERMINACIÓN DE FeNO)	193
FACTORES ASOCIADOS DE MANERA INDEPENDIENTE CON EL DESARROLLO DE ASMA A LOS 6-9 AÑOS	194
FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	196
IMPLICACIONES DEL ESTUDIO	197
CONCLUSIONES	199
BIBLIOGRAFÍA	203
ANEXOS	249
ANEXO 1: EVALUACIÓN DEL CÓMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	251
ANEXO 2: DOCUMENTO DE INFORMACIÓN A LOS PADRES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	253
ANEXO 3: CUESTIONARIO A RELLENAR DURANTE EL INGRESO POR BRONQUIOLITIS (A RELLENAR EN PLANTA DE PEDIATRÍA)	259
ANEXO 4: CUESTIONARIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO (A RELLENAR EN LA CONSULTA DE SEGUIMIENTO)	261
ANEXO 5: CUESTIONARIO ISAAC (A RELLENAR EN LA CONSULTA DE SEGUIMIENTO)	263

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses en el grupo de 13-14 años	49
Figura 2. Prevalencia de síntomas de asma grave en el grupo de 13-14 años	50
Figura 3. Prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses en el grupo de 6-7 años	50
Figura 4. Prevalencia de síntomas de asma grave en el grupo de 6-7 años	51
Figura 5. Prevalencia mundial de asma	52
Figura 6. Integración de factores que podrían contribuir al fenotipo de asma grave	55
Figura 7. Porcentaje de obesidad en adultos en EE. UU. en 2016	60
Figura 8. Porcentaje de estudiantes de 14-18 años con obesidad en EE. UU. en 2017	60
Figura 9. Porcentaje de niños de 2 a 4 años con obesidad en EE. UU. en 2014	60
Figura 10. Patogénesis de la inflamación eosinofílica en el asma	64
Figura 11. Características clínicas de los fenotipos asmáticos	65
Figura 12. Clasificación teórica de los fenotipos asmáticos, dividida según la edad de inicio y la inflamación eosinofílica vs. no eosinofílica	66
Figura 13. Virus respiratorio sincitial	74
Figura 14. Estacionalidad mundial del virus respiratorio sincitial	75
Figura 15. Rinovirus	77
Figura 16. Incidencia estacional del rinovirus	78
Figura 17. Metapneumovirus humano en EE. UU. en 2018	79
Figura 18. Bocavirus	80
Figura 19. Influenza	81
Figura 20. Parainfluenza	83
Figura 21. Distribución por edad de las infecciones por parainfluenza 1-3 en niños	84
Figura 22. Adenovirus	85
Figura 23. Enterovirus	87
Figura 24. Coronavirus humano	90
Figura 25. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio	119
Figura 26. Distribución por sexo	120
Figura 27. Antecedente de prematuridad	121
Figura 28. Alimentación con lactancia materna	121
Figura 29. Asistencia a guardería	122
Figura 30. Mascotas en domicilio	122
Figura 31. Antecedentes personales de atopia	123
Figura 32. Antecedentes familiares de asma	124

Figura 33. Antecedentes familiares de atopia	124
Figura 34. Exposición a tabaquismo pasivo	125
Figura 35. Incidencia de fiebre	126
Figura 36. Pacientes con SatO ₂ < 95% al ingreso	126
Figura 37. Antibioterapia	127
Figura 38. Radiografía de tórax	127
Figura 39. Ingreso en UCI	128
Figura 40. Detección viral	129
Figura 41. Detección viral múltiple	129
Figura 42. Asistencia a guardería	131
Figura 43. Rinitis alérgica	132
Figura 44. Antecedente materno de asma	133
Figura 45. Antecedente materno de atopia	134
Figura 46. Frecuencia de asma a los 6-9 años	138
Figura 47. Número de ingresos por asma	139
Figura 48. Síntomas intercrisis	140
Figura 49. Tratamiento con montelukast	141
Figura 50. Tratamiento con salmeterol/fluticasona	142

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Virus asociados con sibilancias recurrentes y exacerbaciones asmáticas	40
Tabla 2. Mecanismos por los que la obesidad podría influenciar el desarrollo de asma	61
Tabla 3. Endotipos y fenotipos del asma	67
Tabla 4. Síntomas y componentes del asma	68
Tabla 5. Diagnóstico diferencial de asma en niños de 6-11 años, adolescentes y adultos	69
Tabla 6. Criterios diagnósticos de asma en niños de 6-11 años, adolescentes y adultos	70
Tabla 7. Grupos de riesgo para desarrollar complicaciones secundarias a infección por influenza	82
Tabla 8. Serotipos de adenovirus y enfermedades asociadas	85
Tabla 9. Clínica producida por adenovirus en función de grupo poblacional	87
Tabla 10. Antecedentes personales	130
Tabla 11. Antecedentes personales II	132
Tabla 12. Antecedentes personales III	133
Tabla 13. Antecedentes familiares	135
Tabla 14. Exposición a tabaquismo pasivo	136
Tabla 15. Variables clínicas y analíticas del episodio agudo	137
Tabla 16. Síntomas de asma	140
Tabla 17. Cuestionario ISAAC	143
Tabla 18. Espirometría basal	144
Tabla 19. Espirometría post tratamiento broncodilatador	145
Tabla 20. Pruebas realizadas en la consulta de seguimiento	146
Tabla 21. Variables asociadas de forma independiente con la hospitalización por bronquiolitis con coinfección viral	147
Tabla 22. Análisis multivariante de los factores de riesgo implicados en el desarrollo de sibilancias recurrentes	148
Tabla 23. Antecedentes personales	150
Tabla 24. Antecedentes personales II	150
Tabla 25. Antecedentes personales III	151
Tabla 26. Antecedentes familiares	152
Tabla 27. Antecedentes familiares de tabaquismo	153
Tabla 28. Variables clínicas y analíticas del episodio agudo y desarrollo de asma a los 6-9 años	154
Tabla 29. Análisis multivariante de los factores de riesgo implicados en el desarrollo de asma a los 6-9 años	155

Tabla 30. Análisis multivariante de los factores de riesgo implicados en la necesidad de ingreso por episodios de sibilancias	159
Tabla 31. Análisis multivariante de los factores de riesgo implicados en la prescripción de tratamiento de mantenimiento	161
Tabla 32. Análisis multivariante de los factores de riesgo implicados en la prescripción de budesonida	162
Tabla 33. Análisis multivariante de los factores de riesgo implicados en la prescripción de montelukast	163
Tabla 34. Análisis multivariante de los factores de riesgo implicados en la prescripción de salmeterol/fluticasona	164

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNc	Ácido desoxirribonucleico complementario
ANOVA	Prueba de análisis de la varianza
ARN	Ácido ribonucleico
CPAP	Presión continua en la vía aérea
DS	Desviación estándar
EE. UU.	Estados Unidos de América
Ej.	Ejemplo
eNOS	NO sintetasa epitelial
Etc.	Etcétera
EV	Enterovirus
FeNO	Fracción exhalada de óxido nítrico
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FLU	Virus influenza
FR	Frecuencia respiratoria
FVC	Capacidad vital forzada
GEMA	Guía Española para el Manejo del Asma
GLI	Iniciativa Global de Función Pulmonar
hAdV	Adenovirus humano
HBoV	Bocavirus humano
hCoV	Coronavirus humano
hMPV	Metapneumovirus humano
IC _{95%}	Intervalo de confianza al 95%
IFN- γ	Interferón gamma
IFN- α	Interferón alfa
Ig E	Inmunoglobulina E
IL	Interleuquina
ILC	Célula linfoide innata
IMC	Índice de masa corporal
iNOS	NO sintetasa inducible
ISAAC	Estudio Internacional de Asma y Alergia en Niños
MEF _{25-75%}	Flujo espiratorio medio
nNOS	NO sintetasa neuronal

NO	Óxido nítrico
NOS	NO sintetasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PEF	Pico-flujo espiratorio
PIV	Virus parainfluenza
Rpm.	Respiraciones por minuto
RR	Riesgo relativo
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
RV	Rinovirus
SatO ₂	Saturación transcutánea de oxígeno
Th1	Linfocito T helper tipo 1
Th2	Linfocito T helper tipo 2
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
TSLP	Linfopoyetina estromal tímica
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VRS	Virus respiratorio sincitial
Vs.	Versus

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias y el asma son patologías muy frecuentes a cualquier edad y especialmente en la infancia (1). La mayor parte de las infecciones respiratorias en los niños son cuadros autolimitados de etiología viral que afectan a las vías aéreas superiores. La bronquiolitis constituye la causa más frecuente de infección respiratoria de vías inferiores en niños, siendo el motivo más frecuente de ingreso en menores de un año (2–4). Es responsable de más del 80% de las hospitalizaciones en pacientes menores de seis meses y de hasta el 18% de todas las hospitalizaciones pediátricas (5–8).

El VRS es el patógeno viral más importante en la infancia, causante de hasta el 76% de los casos de bronquiolitis (4). Además, los niños infectados por este virus están expuestos a otros virus como FLU, PIV, RV o hMPV (9).

BRONQUIOLITIS

CONCEPTO

La definición de bronquiolitis es un tema controvertido, ya que en la actualidad no existe un consenso unánime acerca de los criterios diagnósticos, sobre todo en lo que respecta al número de episodios y a la edad. En 1983, Mcconnochie definió la bronquiolitis según cinco criterios clínicos: 1) sibilancias espiratorias de inicio agudo, 2) edad menor o igual a 24 meses, 3) signos de infección viral respiratoria (coriza, otitis media aguda o fiebre), 4) con o sin distrés respiratorio, neumonía y atopia, 5) primer episodio de estas características (10). Algunos autores difieren en la edad de presentación, poniendo el límite de edad para el primer episodio a los 12 meses (1,11,12). Aun así, muchos autores continúan empleando la definición clásica de Mcconnochie (10).

EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La bronquiolitis es la infección respiratoria de vías inferiores más frecuente en los primeros años de vida y está producida en la mayoría de los casos por una infección vírica, típicamente por el VRS (hasta en el 60-70% de los casos), seguido de RV y del resto de virus respiratorios (1,13).

Representa la causa más importante de hospitalización en niños durante el primer año de vida (2,3), suponiendo hasta el 18% de las hospitalizaciones pediátricas (7,8). De entre los

niños que presentan bronquiolitis, el 1-5% requiere ingreso hospitalario y de ellos, hasta el 15% precisa ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI). En las últimas décadas se ha objetivado una tendencia creciente en el número de ingresos por bronquiolitis asociados al VRS en relación con los años previos, causando aproximadamente el 60-70% de las hospitalizaciones, seguido por RV, adenovirus (hAdV), hMPV y HBoV (7,8,13–15). En menor porcentaje se identifican infecciones por PIV, FLU, o coronavirus (hCoV) como agentes causales. Con técnicas de diagnóstico molecular puede identificarse un patógeno hasta en más del 95% de los casos, encontrándose dos o más virus hasta en un tercio de los pacientes ingresados por bronquiolitis (4,16–20).

Aunque la morbilidad es alta, la tasa de mortalidad es baja, menor al 1% en la mayoría de las series publicadas en países industrializados (13,21). El pico de incidencia de hospitalización se encuentra entre los dos y los seis meses de edad (3). La mayoría de los casos tienen lugar en otoño e invierno, coincidiendo con el pico de máxima incidencia del VRS (22), dado que es el principal agente relacionado con la bronquiolitis (13,23).

Cuando el patógeno, en este caso un virus, alcanza los bronquios terminales y los bronquiolos, se produce una inflamación en las células epiteliales induciendo un daño de la pared celular que da lugar a edema, aumento de secreción mucosa y descamación de células epiteliales que ocasiona obstrucción y atelectasias a nivel distal (4).

Existen factores de riesgo asociados a una mayor gravedad del episodio, entre los que se encuentran: antecedente de prematuridad, bajo peso al nacimiento, edad menor de tres meses, enfermedad pulmonar crónica, defectos anatómicos de la vía aérea, inmunodeficiencias o enfermedad neurológica (4,24).

CLÍNICA

La bronquiolitis aguda viral cursa típicamente con un cuadro de infección respiratoria de las vías aéreas superiores que, tras 48-72 horas, se acompaña de fiebre (habitualmente < 38°C), tos y dificultad respiratoria. Es un cuadro generalmente autolimitado que cursa con resolución completa de los síntomas en 2-4 semanas. En niños sanos el episodio de bronquiolitis suele resolverse sin complicaciones. Sin embargo, algunos pacientes que

presentan un episodio de bronquiolitis grave (principalmente los pertenecientes a grupos de riesgo), pueden desarrollar las siguientes complicaciones:

- Insuficiencia respiratoria: el riesgo aumenta de forma directamente proporcional a la dificultad respiratoria. En un estudio multicéntrico que incluyó 684 pacientes menores de 12 meses hospitalizados por bronquiolitis o neumonía VRS positiva, el 14% precisó ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria o apnea, siendo esta más frecuente en niños con antecedente de prematuridad o malformación congénita (25).
- Apnea: según diferentes publicaciones la incidencia de apnea durante el episodio de bronquiolitis oscila entre el 1 y el 24% (1,4,26–33). Esta es mayor si el paciente presenta historia previa de apneas, edad menor de tres meses, bajo peso, una frecuencia respiratoria -FR- anormalmente alta o baja (< 30 o > 70 respiraciones por minuto -rpm-) y/o una SatO₂ respirando aire ambiente < 90% al ingreso (22,26,29–32). Aunque la mayoría de los pacientes presentan infección por VRS, el riesgo de apnea no se relaciona con el tipo de patógeno, ya que se ha objetivado también con infección por PIV, hCoV y hMPV (26). La aparición de apneas es un factor de riesgo para desarrollar insuficiencia respiratoria y precisar ventilación mecánica.
- Neumonía aspirativa: constituye una complicación potencial, sobre todo en la fase de máximo distrés respiratorio.
- Deshidratación: debido a la fiebre y al aumento de la actividad de la musculatura accesoria respiratoria, se produce un aumento del metabolismo basal que se traduce en un mayor gasto de líquidos. Así mismo, estos pacientes suelen asociar una menor ingesta secundaria a la dificultad respiratoria, por lo que el riesgo de deshidratación está aumentado.
- Sobreinfección bacteriana: la infección más frecuente asociada a la bronquiolitis es la otitis media aguda, seguida de la neumonía. No obstante, la sobreinfección bacteriana es muy poco frecuente, inferior al 1% de los casos. En la serie de Willson et al., hasta el 68% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico a pesar de que solo se objetivó hemocultivo positivo en 14 pacientes (diez de los cuales fueron positivos para *Staphylococcus coagulasa negativo*) (25).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esta entidad es meramente clínico, basado en una historia clínica detallada y una exhaustiva exploración física, que incluya toma de constantes, como FR y valor de la SatO₂ basal. Es preciso investigar sobre el curso de la enfermedad y las posibles comorbilidades del paciente, así como la presencia de apneas. En el examen físico se valorará el estado general (hidratación, cianosis o palidez), la presencia de distrés respiratorio, apneas, tos y/o polipnea. En la auscultación pulmonar se pueden encontrar subcrepitantes y espiración alargada con sibilancias inspiratorias o espiratorias. Cabe destacar que en pacientes con broncoespasmo moderado puede no objetivarse la presencia de sibilancias, lo que se denomina "tórax silente".

Dado que el diagnóstico es clínico, las pruebas complementarias no son necesarias para el diagnóstico y por lo tanto no deben realizarse de rutina (4,34). No existe evidencia suficiente para solicitar sistemáticamente una radiografía de tórax en niños con bronquiolitis. Schuh et al., estudiaron con radiografía de tórax a 265 pacientes diagnosticados de bronquiolitis con edades comprendidas entre 2 y 23 meses. Definieron tres grupos: bronquiolitis simple (radiografía compatible con bronquiolitis), bronquiolitis complicada (radiografía compatible con bronquiolitis y complicación asociada como aire ectópico/atelectasia) y diagnóstico incompatible cuando el diagnóstico no era bronquiolitis (por ejemplo -ej.- neumonía lobar). En dos pacientes se objetivaron diagnósticos incompatibles, 246 pacientes (92,8%) presentaron bronquiolitis simple y 17 (6,9%) bronquiolitis complicada (35). Algunos estudios sugieren que los pacientes con bronquiolitis en los que se realiza una prueba de imagen reciben con mayor frecuencia antibioterapia. Por lo tanto, solo se realizará una radiografía de tórax y otras pruebas complementarias (hemograma, hemocultivo, etcétera -etc.-) en aquellos pacientes que presenten comorbilidades o en los que se sospeche una sobreinfección bacteriana.

En los últimos años se han producido avances muy significativos, especialmente gracias a la implementación de las técnicas de diagnóstico molecular, fundamentados en la búsqueda y el reconocimiento del genoma viral en la muestra clínica o en el cultivo viral. La amplificación genómica mediante la PCR es un método que permite amplificar exponencialmente secuencias específicas de ácido desoxirribonucleico (ADN), gracias a la acción enzimática de la ADN polimerasa. Sin embargo, como la mayoría de los virus respiratorios -con excepción de

hAdV y HBoV- poseen genoma de tipo ácido ribonucleico (ARN), la amplificación debe ir precedida de transcripción inversa para obtener el ADN complementario (ADNc). Esta modificación se ha denominado reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Existen múltiples variedades de esta técnica, de manera que pueden diferenciarse técnicas de PCR simples o anidadas, sencillas o múltiples, seguidas o no de hibridación, y lo más reciente, PCR a tiempo real. La incorporación de ensayos a tiempo real ha reducido considerablemente el tiempo necesario para obtener un resultado, disminuyendo además el número de falsos positivos. La existencia de un elevado número de virus que pueden estar involucrados simultáneamente en la patología respiratoria como coinfecciones, ha hecho necesario el diseño de métodos de PCR múltiple en los que simultáneamente se puedan identificar numerosos virus. Las técnicas de PCR permiten llevar a cabo el análisis de la secuencia del fragmento genómico amplificado, a fin de genotipar el virus identificado (34,36).

SIBILANCIAS RECURRENTES

CONCEPTO

Los episodios de sibilancias se definen como la presencia de síntomas de obstrucción respiratoria objetivados por un médico en el contexto de una infección respiratoria en los primeros meses o años de vida, tras haber presentado un episodio de bronquiolitis. Cuando se repiten en el tiempo se denominan sibilancias recurrentes (37).

EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las sibilancias recurrentes son una patología muy frecuente con importante morbilidad en los primeros años de vida. Según estudios poblacionales, uno de cada tres niños tiene al menos un episodio de sibilancias antes de los tres años, siendo la prevalencia de sibilancias a los seis años casi del 50% (38–40).

Estos episodios casi siempre están en relación con una infección viral, principalmente VRS y RV, pero también hMPV, hCoV, PIV y HBoV (9,41,42), hallándose en algunos estudios un patógeno viral hasta en el 90% de los casos (36).

Los virus respiratorios alcanzan el epitelio del tracto respiratorio, interactúan con factores dependientes del huésped e inducen una respuesta inflamatoria que puede desencadenar episodios de broncoespasmo (36).

Las sibilancias inducidas por virus, especialmente por VRS y RV, pueden asociarse con el desarrollo de asma (36). Otros virus como hCoV, PIV, FLU, hMPV, VRS y RV inducen exacerbaciones asmáticas en niños mayores y adultos (43) (tabla 1).

Tabla 1. Virus asociados con sibilancias recurrentes y exacerbaciones asmáticas

VIRUS	GRUPO ANTIGÉNICO
Rinovirus	A, B, C
Virus respiratorio sincitial	A, B
Coronavirus	NL63, HKU1, OC34, 229E
Metapneumovirus	A, B
Parainfluenza	I, II, III, IV
Enterovirus	D68, otros
Influenza	A, B, C
Bocavirus	
Adenovirus	1,2,3,5,6,7
Poliomavirus	WU, KI, Malawi

Reproducido de referencia (43)

Existen factores predisponentes entre los que se encuentran las alteraciones inmunitarias (desequilibrio entre los linfocitos T helper tipo 1 -Th1- y los linfocitos T helper tipo 2 -Th2-), el antecedente de asma en los progenitores, el tabaquismo pasivo, el sexo masculino, la prematuridad y el antecedente de infección respiratoria grave en los primeros meses de vida.

El factor protector más estudiado es la lactancia materna. Snijders et al., estudiaron la relación entre la duración de la lactancia materna y el desarrollo de atopía en los primeros dos años de vida. Analizaron 2705 pacientes mediante un cuestionario realizado en la semana 34 de gestación y a los 3, 7, 12 y 24 meses postparto. Además, se estudió la inmunoglobulina E (IgE) específica en sangre materna en la semana 34 y en sangre del niño a los 24 meses (huevo, proteína de leche de vaca, cacahuete, gramíneas, perro, gato y ácaros del polvo). Objetivaron que una lactancia materna prolongada disminuía el riesgo de sibilancias recurrentes independientemente de los antecedentes maternos de asma y atopía (44,45).

El estudio EISL, realizado en 17 hospitales de Europa y América Latina, recogió más de 30000 pacientes de entre 12 y 15 meses de edad con el objetivo de determinar la prevalencia de sibilancias recurrentes en el primer año de vida y analizar sus características. Se objetivó una prevalencia de sibilancias durante el primer año de vida del 45,2% y del 20,3% en el caso de sibilancias recurrentes. El 16,7% de los pacientes presentó un episodio de broncoespasmo en los tres primeros meses de vida. Además, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre haber presentado una infección respiratoria del tracto respiratorio superior en este período y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes (37). Entre los centros españoles que participaron en el estudio, las prevalencias de sibilancias variaron entre el 28,7% y el 39,1% y entre el 12,1% y el 16,2% en el caso de sibilancias recurrentes (46).

Bisgaard et al., realizaron un análisis de 7251 familias en Estados Unidos (EE. UU.) y Europa (Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido) para investigar la prevalencia de síntomas respiratorios recurrentes (tos, sibilancias o dificultad respiratoria) en niños entre uno y cinco años. Se realizó un cuestionario mediante una entrevista telefónica en el que se investigaba la presencia síntomas respiratorios en los últimos seis meses. Recogieron 9490 pacientes, de los cuales el 32% refirieron síntomas recurrentes (tos, sibilancias o dificultad respiratoria). Se objetivó una variación regional con tasas en torno al 27% en EE. UU., al 29% en el norte de Europa y al 48% en el sur de Europa (40).

Los episodios de sibilancias recurrentes ocasionan una gran morbilidad derivada de las visitas a los servicios de urgencias y las tasas de hospitalización. El estudio EISL mostró una tasa de visitas a urgencias y de hospitalización del 71,1% y 26,8% respectivamente (37,47). Los datos españoles mostraron una tasa de visitas a urgencias del 46,2% y 11,5% de hospitalización (46).

CLÍNICA

La relación entre la bronquiolitis asociada a VRS y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y/o asma y atopia ha sido motivo de estudio desde hace décadas. En 1959 Wittig y Glaser describieron por primera vez la asociación entre el episodio de bronquiolitis viral y el posterior desarrollo de sibilancias recurrentes y/o asma (8,48). Posteriormente han sido múltiples los estudios llevados a cabo para tratar de establecer esta relación.

Entre los estudios prospectivos más importantes destaca el llevado a cabo por Sigurs et al., (49–51) en el que se realizó un seguimiento de una cohorte de 47 niños menores de un año con ingreso por bronquiolitis grave VRS positiva comparándolos con 93 controles. Se realizó un seguimiento clínico a los 3, 7, 13 y 18 años. En cada visita se llevó a cabo: exploración física, pruebas cutáneas de alergia, determinación de IgE sérica específica para neumoaergenos, recuento sanguíneo de eosinófilos, determinación de FeNO y espirometría. A los siete años, la prevalencia de asma en el grupo de bronquiolitis grave VRS positiva fue del 30% frente al 3% en el grupo control. Además, encontraron una mayor sensibilización alérgica en el grupo de bronquiolitis (41% *versus* -vs.- 22%). La bronquiolitis asociada a VRS fue el principal factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma (OR 12,7; IC95% 3,4-47,1), y de sensibilización alérgica (OR 2,4; IC95% 1,1-5,5). A los 13 años, la prevalencia de asma del grupo de bronquiolitis VRS seguía siendo mayor (37% vs. 5%) así como de rinoconjuntivitis alérgica (39% vs. 15%) y sensibilización alérgica (50% vs. 28%). Posteriormente esta tendencia fue confirmada de nuevo ya que, a los 18 años, el grupo de bronquiolitis presentaba una prevalencia de asma significativamente mayor (39% vs. 9%), rinoconjuntivitis alérgica (43% vs. 17%) y sensibilización a neumoaergenos (41% vs. 14%). Se objetivó asimismo una peor función pulmonar en dicho grupo, independientemente de si presentaban asma o no, así como una hiperreactividad bronquial en respuesta a broncodilatadores. Los autores concluyeron que los dos únicos factores de riesgo que se asociaban de forma independiente al diagnóstico de asma a los 18 años eran el antecedente de bronquiolitis grave VRS positiva en edades tempranas y la presencia de rinoconjuntivitis alérgica.

El estudio Tucson, uno de los más importantes estudios longitudinales prospectivos, fue diseñado para estudiar la relación entre los factores de riesgo implicados en el desarrollo de las infecciones del tracto respiratorio inferior y la aparición posterior de patología pulmonar crónica -principalmente asma- en la adolescencia y la vida adulta. Se recogieron 1246 recién nacidos sanos entre 1980 y 1984 y constó de cuatro fases. En la primera fase tuvo lugar el reclutamiento de los pacientes; se realizaron cuestionarios a la familia y se extrajeron dos muestras de sangre para estudio de IgE y otras pruebas inmunológicas al nacimiento. En la segunda fase se llevó a cabo la recogida prospectiva de datos (visitas de rutina al pediatra y cuestionario anual del paciente y los miembros de la familia); se extrajo una muestra de sangre entre los 9 y los 15 meses de vida en la que se midió la IgE sérica y se realizaron estudios inmunológicos. La tercera fase se basó en evaluar la aparición de infección respiratoria durante

los tres primeros años de vida; los padres fueron informados acerca de la sintomatología de infección respiratoria de las vías inferiores, y se les advirtió la necesidad de consultar con un pediatra en caso de aparición de dicha clínica. El pediatra debía rellenar un cuestionario de signos y síntomas y, tras explorar al paciente, emitir un diagnóstico. Además, se recogieron muestras respiratorias y de sangre. La cuarta y última fase consistió en evaluar la función pulmonar basal y tras pruebas de reactividad bronquial, así como la realización de pruebas cutáneas de alergia y analítica de sangre a los seis y diez años (medición de IgE y eosinófilos totales, estudios de inmunidad celular y niveles de cotinina, un metabolito de la nicotina). Estas pruebas se realizaron tanto a los pacientes como a los familiares (52). La prevalencia de sibilancias asociadas a infección respiratoria fue del 32%, 17,3% y 12% en el primer, segundo y tercer año de vida, respectivamente. Se detectó un agente etiológico mediante cultivo o detección antigénica en el 66% de las infecciones respiratorias (53,54), siendo el VRS el microorganismo más frecuentemente identificado. En el 24% se objetivaron infecciones múltiples (53). Se definieron cuatro fenotipos: *niños no sibilantes* (niños sanos que nunca habían presentado sibilancias -51%-); *sibilancias precoces transitorias* (niños que habían presentado sibilancias antes de los tres años y se habían resuelto a los seis años -20%-); *sibilancias persistentes* (niños que habían presentado sibilancias antes de los tres años y aún las presentaban a los seis años -15%-); *sibilancias de inicio tardío* (niños que habían desarrollado sibilancias entre los tres y los seis años -14%-). Los pacientes de los grupos de sibilancias persistentes y de inicio tardío presentaban riesgo aumentado de asma en la adolescencia y la vida adulta (39). Stein et al., (55) publicaron posteriormente el seguimiento de esta cohorte hasta los 13 años. Diferenciaron cinco grupos en base a los resultados virológicos: VRS, PIV, otros virus, ningún virus, ninguna enfermedad respiratoria. Se objetivó que la bronquiolitis VRS positiva se asociaba con un riesgo aumentado de sibilancias recurrentes a la edad de seis años, pero esta relación ya no seguía siendo significativa a los 13 años. Además, en su cohorte no existió asociación entre bronquiolitis VRS y rinoconjuntivitis alérgica o sensibilización alérgica. Al igual que el grupo de Sigurs et al., Stein et al., también objetivaron una peor función pulmonar en los pacientes que habían presentado una bronquiolitis VRS positiva en comparación con los niños que no presentaron bronquiolitis, pero no encontraron diferencias tras la administración de broncodilatadores. Los autores concluyeron que presentar una bronquiolitis VRS positiva en edades tempranas de la vida supone un factor de riesgo

independiente para el desarrollo posterior de sibilancias hasta la edad de 11 años, pero no a los 13.

Esta discordancia en el pronóstico a largo plazo entre los dos estudios puede deberse a diferencias en la gravedad de los episodios, ya que en la cohorte de Sigurs et al., todos los pacientes precisaron hospitalización, mientras que en el estudio Tucson muchos pacientes se manejaron de forma ambulatoria.

Otros estudios realizados a partir de la cohorte Tucson permitieron reclasificar a los pacientes en tres grupos; *sibilancias transitorias de la infancia* (tienen lugar durante los tres primeros años de vida, asociadas con función pulmonar disminuida, estrechamiento de las vías aéreas, tabaquismo materno durante la gestación, tener hermanos y asistencia a guardería); *sibilancias persistentes no relacionadas con atopia* (comienzan en la infancia y se resuelven a los seis años, no asociadas con sensibilización alérgica ni hiperreactividad bronquial); *sibilancias persistentes relacionadas con atopia* (pueden iniciarse en la infancia pero la prevalencia aumenta con la edad, se asocian con historia familiar de atopia, hiperreactividad bronquial y función pulmonar disminuida) (56,57).

El estudio longitudinal Avon de padres y niños (ALSPAC) fue un estudio longitudinal prospectivo poblacional realizado en Avon (Reino Unido) entre 1991 y 1992. Se siguieron 14541 gestaciones que resultaron en 13971 recién nacidos que sobrevivieron hasta el año de vida. Las madres realizaron cuatro cuestionarios durante la gestación y posteriormente se recogieron datos de los niños a los 1, 6, 15, 18, 24 y 30 meses (58). Sherriff et al., (59) recogieron cuestionarios de 8594 niños incluidos en el estudio ALSPAC, que habían presentado sibilancias entre los seis primeros meses de vida y entre los 30 y 42 meses. Se clasificaron en tres categorías; *sibilancias precoces* (episodios de sibilancias solamente durante los primeros seis meses); *sibilancias de aparición tardía* (pacientes que presentaron sibilancias entre los 30 y los 42 meses, pero no antes); *sibilancias persistentes* (aquellos pacientes que presentaron sibilancias en ambos períodos). Objetivaron que el antecedente de asma en los padres y la presencia de atopia en el niño se asocian con la aparición de sibilancias en los tres grupos. También encontraron que las sibilancias precoces se relacionan de forma independiente con el tabaquismo materno durante la gestación, tener hermanos mayores, el sexo masculino, nacer entre abril y diciembre, la alimentación con fórmula artificial y la juventud materna, mientras que las sibilancias persistentes se asocian con parto pretérmino y bajo nivel socioeconómico.

Los fenotipos definidos en el estudio Avon se desarrollaron posteriormente ampliando el seguimiento, incorporando más puntos de corte y acortando por tanto los intervalos de seguimiento con relación al estudio Tucson (60). Analizaron 6265 niños, procedentes de la cohorte ALSPAC, en siete puntos desde el nacimiento hasta los siete años (6, 18, 30, 42, 54, 69 y 81 meses). Realizaron prick test cutáneo, espirometría y pruebas de hiperreactividad bronquial entre los siete y nueve años. Describieron seis fenotipos:

- *No sibilante o sibilante infrecuente* (59%): niños que nunca habían tenido sibilancias o las habían presentado puntualmente.
- *Sibilancias precoces transitorias* (6%): sibilancias frecuentes entre los 6 y los 18 meses, pero no pasados los 42 meses.
- *Sibilancias precoces prolongadas* (9%): sibilancias entre los 6 y los 54 meses, pero no después de los 69 meses.
- *Sibilancias de inicio intermedio* (3%): *no sibilancias o sibilancias infrecuentes* entre los 6-18 meses, pero sí a partir de los 42 meses.
- *Sibilancias de inicio tardío* (6%): *sibilancias infrecuentes* entre los 6 y los 42 meses, pero frecuentes después.
- *Sibilancias persistentes* (7%): *sibilancias frecuentes* desde los 6 meses.

Los fenotipos más frecuentemente asociados con atopia e hiperreactividad bronquial a la edad de 7-8 años fueron aquellos que iniciaban sibilancias pasados los 18 meses.

El estudio PIAMA fue un estudio de cohortes multicéntrico que recogió 4146 gestantes con alergia en los Países Bajos entre 1996 y 1997 (61). Se realizó un cuestionario validado sobre sensibilización a neoalérgenos a las gestantes para dividir las en atópicas y no atópicas. El grupo de mujeres atópicas se randomizó en un grupo de intervención y un grupo de historia natural. El grupo de intervención se randomizó a su vez en un grupo de intervención (ropa de cama anti-ácaros) y un grupo placebo (ropa de cama normal). El grupo de madres no atópicas (llamado grupo de bajo riesgo con historia natural) se randomizó en dos subgrupos dependiendo de si se había realizado o no visita al domicilio para recoger muestras de ácaros. También se registraron las visitas médicas y los tratamientos recibidos. Los padres rellenaron un cuestionario acerca de la salud de sus hijos a los 3, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 y 96 meses tras el nacimiento. A los doce meses se realizó una revisión clínica, se recogió una muestra de IgE y

se realizó una visita domiciliaria para la recogida de muestras de ácaros. A los cuatro y ocho años los pacientes acudieron a una revisión clínica. Se objetivó un descenso en los niveles de ácaros en el grupo de intervención. En cambio, a los dos años no se objetivó relevancia clínica en relación con los síntomas atópicos en el grupo de intervención.

Savenije et al., (62) compararon los fenotipos de la cohorte ALSPAC con los de la cohorte PIAMA, utilizando ocho puntos de corte (12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 y 96 meses). Describieron cinco fenotipos, no pudiendo identificar el fenotipo de sibilancias precoces prolongadas. Objetivaron que los fenotipos descritos en la cohorte PIAMA presentaban una asociación similar con asma, atopia, función pulmonar e hiperreactividad bronquial a los fenotipos descritos en la cohorte ALSPAC. Además, los resultados encontrados en esta cohorte apoyaron la existencia del fenotipo de sibilancias de inicio intermedio y su fuerte asociación con la atopia y la hiperreactividad bronquial.

Just et al., (63) analizaron 551 pacientes menores de 36 meses con sibilancias recurrentes recogidos en el estudio Trousseau llevado a cabo en Francia, y establecieron tres fenotipos, aunque la mayoría de los pacientes estaban mal/parcialmente controlados o con tratamiento corticoideo. Estos fenotipos fueron:

- *Sibilancias episódicas virales* (59,3%): pacientes con clínica leve asociada a infecciones respiratorias con radiografía normal.
- *Sibilancias mal controladas sin relación con atopia* (28,5%): asma mal controlada con radiografía normal, antecedente paterno de asma y persistencia de síntomas a pesar de altas dosis de corticoides.
- *Sibilancias atópicas por múltiples desencadenantes* (12,2%): caracterizado por múltiples desencadenantes, eccema, marcadores analíticos de atopia y radiografía patológica.

Los fenotipos definidos en estudios epidemiológicos (sibilancias transitorias vs. persistentes) tienen el inconveniente de que solo pueden aplicarse de forma retrospectiva y no tienen demasiado valor en la práctica clínica. La Sociedad Europea de Respiratorio definió en 2008 dos fenotipos de sibilancias en base a la clínica (38): *sibilancias episódicas virales* y *sibilancias desencadenadas por diferentes desencadenantes*. Los niños con sibilancias episódicas virales presentan sibilancias en relación con las infecciones respiratorias y permanecen asintomáticos entre los episodios. Las sibilancias suelen hacerse menos frecuentes con la edad

y tienden a desaparecer a los seis años, aunque pueden hacerse esporádicas, convertirse en sibilancias por múltiples desencadenantes o desaparecer con la edad. Los niños con sibilancias por múltiples desencadenantes presentan sibilancias desencadenadas por diferentes estímulos, como infecciones virales, alérgenos, ejercicio o humo del tabaco.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las sibilancias recurrentes es meramente clínico y se basa en la historia clínica y la exploración física. Es necesario conocer los antecedentes personales y familiares, así como el posible desencadenante de los episodios. Aunque no son necesarias exploraciones complementarias, se recomienda realizar una radiografía de tórax en caso de sospecharse una complicación asociada (consolidación pulmonar, atelectasia, aire ectópico, etc.) y una analítica de sangre si se sospecha sobreinfección bacteriana. Además, es recomendable recoger muestras para detección viral en caso de ingreso hospitalario.

ASMA

CONCEPTO

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea. Se define como la presencia de síntomas respiratorios (sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos) variables en tiempo e intensidad, acompañados de una limitación al flujo aéreo espiratorio. Estos síntomas son, a menudo, desencadenados por agentes como el ejercicio físico, la exposición a alérgenos, condiciones climáticas o infecciones víricas (64).

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

El asma constituye un problema de salud a nivel mundial que afecta a cientos de millones de personas de todas las edades en todo el mundo. Es una enfermedad con importante impacto socioeconómico debido a las comorbilidades que asocia (incluyendo muerte prematura y disminución de la calidad de vida), y constituye la enfermedad crónica más frecuente de la infancia (65–67).

Se estima que la prevalencia varía entre el 1 y el 18% de la población dependiendo del área, siendo más frecuente en los países desarrollados, donde su prevalencia está aumentando (68,69).

El Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC) se inició en 1991 a nivel internacional con el objetivo de estudiar la prevalencia, gravedad y etiología del asma, la rinoconjuntivitis alérgica y la dermatitis atópica en niños de 6-7 años y 13-14 años utilizando una metodología estandarizada. Se realizó un cuestionario en el que se recogía si los pacientes habían experimentado sibilancias en los últimos 12 meses (70,71). La mayoría de las preguntas utilizadas para investigar acerca de los síntomas de asma estaban basadas en cuestionarios de estudios epidemiológicos validados en estudios previos. El cuestionario fue rellenado por los pacientes del grupo de adolescentes y por los padres en el grupo de niños de 6-7 años. Se recogía la presencia de sibilancias los 12 meses previos, y tres preguntas abordaban la gravedad de los síntomas de asma: número de crisis asmáticas, despertares nocturnos a causa de los síntomas de asma y la presencia de sintomatología grave como para interferir con el habla (72).

La primera fase (1992-1996) recogió 257800 niños de 6-7 años de 91 centros en 38 países y 463801 adolescentes con edad de 13-14 años procedentes de 155 centros en 56 países. Demostró que había diferencias importantes en la prevalencia de los síntomas de asma, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica a nivel mundial, y que estas no podían explicarse únicamente por las bases etiológicas de dichas enfermedades. Además, había grandes diferencias de prevalencia incluso en poblaciones similares racial y genéticamente. Describieron una prevalencia de sibilancias en el año previo de 4,1-32,1% en el grupo de 6-7 años y de 2,1-32,2% en el grupo de adolescentes. La prevalencia de sibilancias en España fue del 6,2% en el grupo de 6-7 años y del 10,3% en el grupo de 13-14 años (72).

La fase II (1998-2004) (73) se llevó a cabo en 36 centros de 22 países e intentó profundizar en los factores de riesgo y factores protectores que podrían explicar las diferencias de prevalencia a nivel mundial objetivadas en la fase I.

La fase III (2000-2003) (68,74) consistió en una repetición de la fase I tras 5-10 años. Tuvo lugar en más de 280 centros de 106 países con el propósito de objetivar los cambios en la prevalencia de asma a lo largo del tiempo. Recogió 798685 adolescentes de entre 13 y 14 años

en 233 centros de 97 países y 388811 niños de 6-7 años en 144 centros de 61 países entre 2000 y 2003. Se obtuvieron datos más detallados y estandarizados para establecer las tendencias en la prevalencia de asma, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica en los países que habían participado en la fase I, así como en nuevos centros que no habían participado previamente y fueron adscritos al estudio. Se objetivó que la prevalencia de sibilancias recientes variaba ampliamente entre países y también entre los centros de un mismo país. La prevalencia más alta ($> 20\%$) fue observada en países de habla inglesa de Australasia, Europa y Norteamérica, así como en algunas regiones de Sudamérica. La prevalencia más baja ($< 5\%$) fue observada en India, la región asiática del Pacífico, la región este del Mediterráneo y el norte y oeste de Europa. La prevalencia de síntomas de asma grave en los 12 meses previos (definido como ≥ 4 exacerbaciones asmáticas, ≥ 1 despertares nocturnos a la semana por síntomas de asma y/o ≥ 1 episodios de sibilancias que impiden el habla) también variaba de forma sustancial, siendo $\geq 7,5\%$ en muchos centros (figuras 1-4) (68).

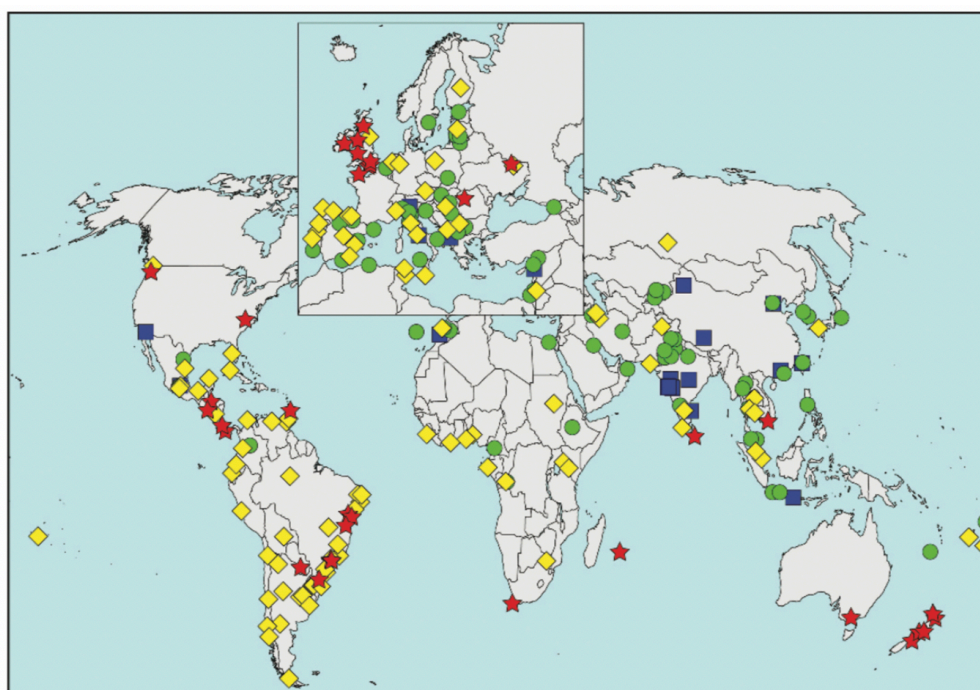


Figura 1. Prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses en el grupo de 13-14 años.
Los símbolos indican los valores de la prevalencia; cuadrado azul: $< 5\%$; círculo verde: 5 a $< 10\%$; diamante amarillo: 10 a $< 20\%$; estrella roja: $> 20\%$

Reproducido de referencia (68)

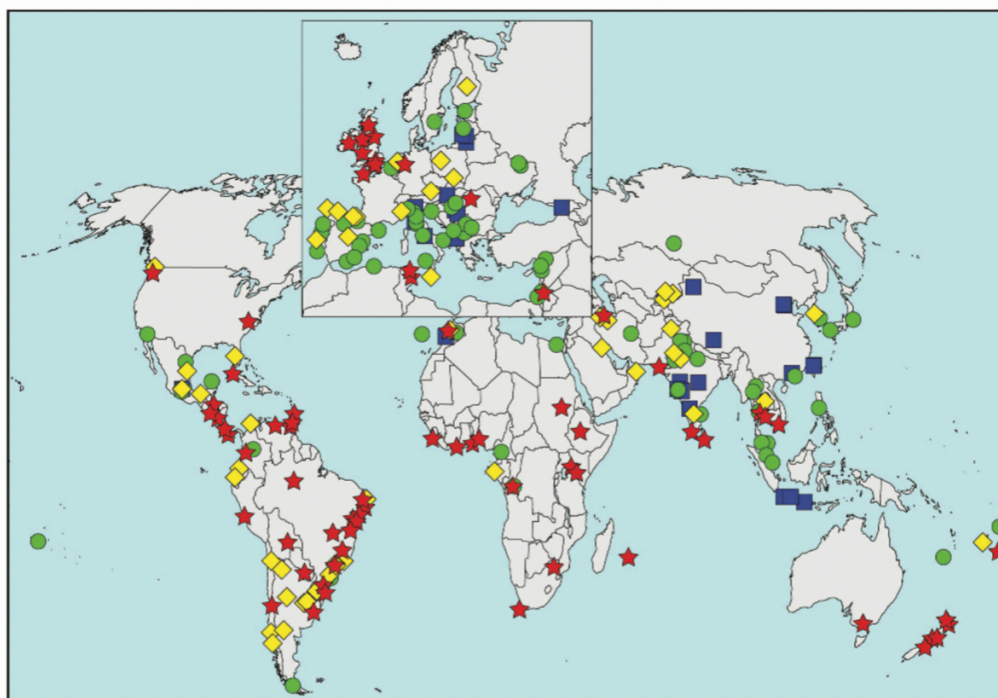


Figura 2. Prevalencia de síntomas de asma grave en el grupo de 13-14 años
 Los símbolos indican los valores de la prevalencia; cuadrado azul: < 2,5%; círculo verde: 2,5 a < 5%; diamante amarillo: 5 a < 7,5%; estrella roja: > 7,5%

Reproducido de referencia (68)

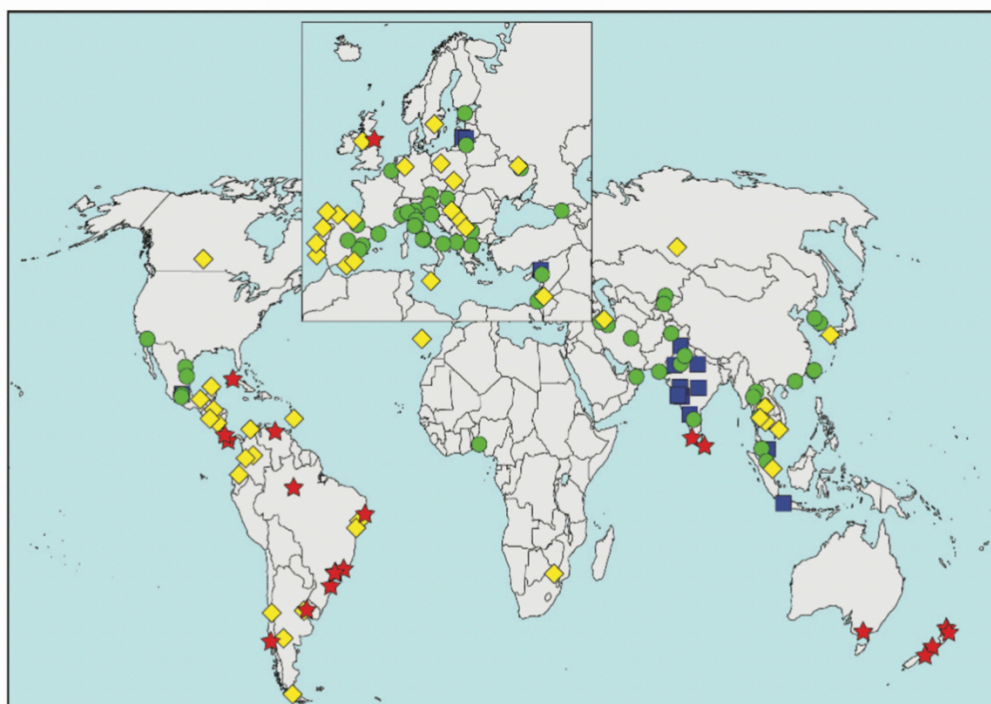


Figura 3. Prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses en el grupo de 6-7 años
 Los símbolos indican los valores de la prevalencia; cuadrado azul: < 5%; círculo verde: 5 a < 10%; diamante amarillo: 10 a < 20%; estrella roja: > 20%

Reproducido de referencia (68)

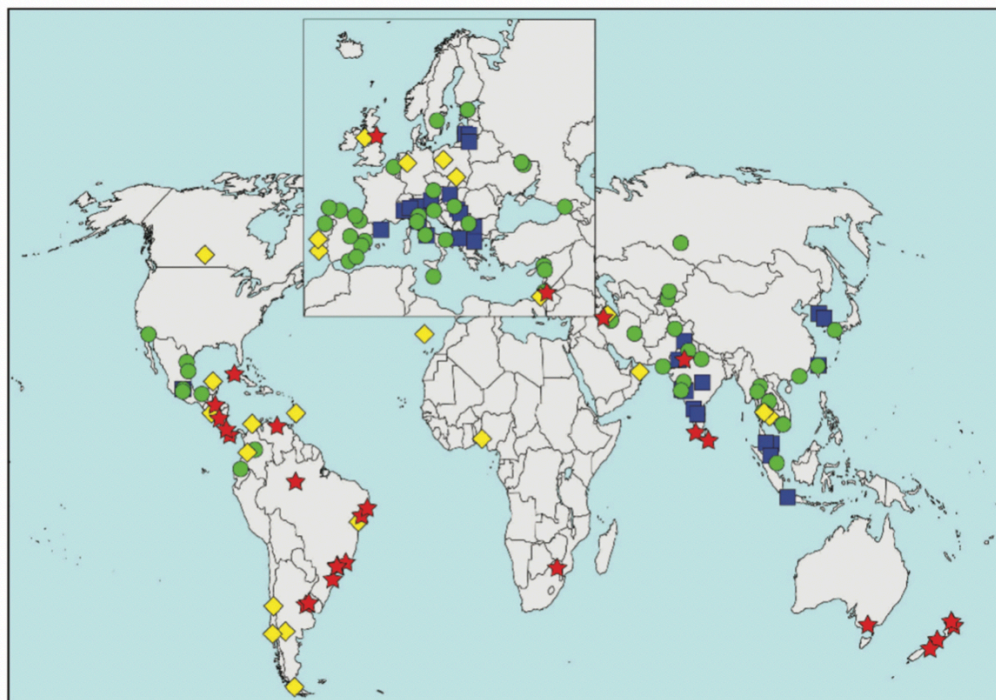


Figura 4. Prevalencia de síntomas de asma grave en el grupo de 6-7 años
 Los símbolos indican los valores de la prevalencia; cuadrado azul: < 2,5%; círculo verde: 2,5 a < 5%; diamante amarillo: 5 a < 7,5%; estrella roja: > 7,5%

Reproducido de referencia (68)

La prevalencia de asma en adultos de 18 a 45 años fue estimada mediante datos del programa "World Health Survey", llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2002-2003 que recogieron 177496 adultos de 70 países diferentes (66). Dadas las posibles dificultades para el diagnóstico y el tratamiento en los países en vías de desarrollo, se utilizaron preguntas más amplias que incluían síntomas respiratorios, además del diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. Usaron tres definiciones de asma:

- *Asma diagnosticada por un médico*: investigada mediante la pregunta "¿alguna vez ha sido diagnosticado de asma?".
- *Asma clínica*: basada en asma diagnosticada por un médico y/o una respuesta afirmativa a las preguntas "alguna vez ha recibido tratamiento para el asma" o "¿ha recibido tratamiento para el asma durante las dos últimas semanas?".
- *Síntomas de asma*: asma diagnosticada por un médico, asma clínica y/o una respuesta afirmativa a la pregunta "¿ha presentado sibilancias durante los últimos 12 meses?".

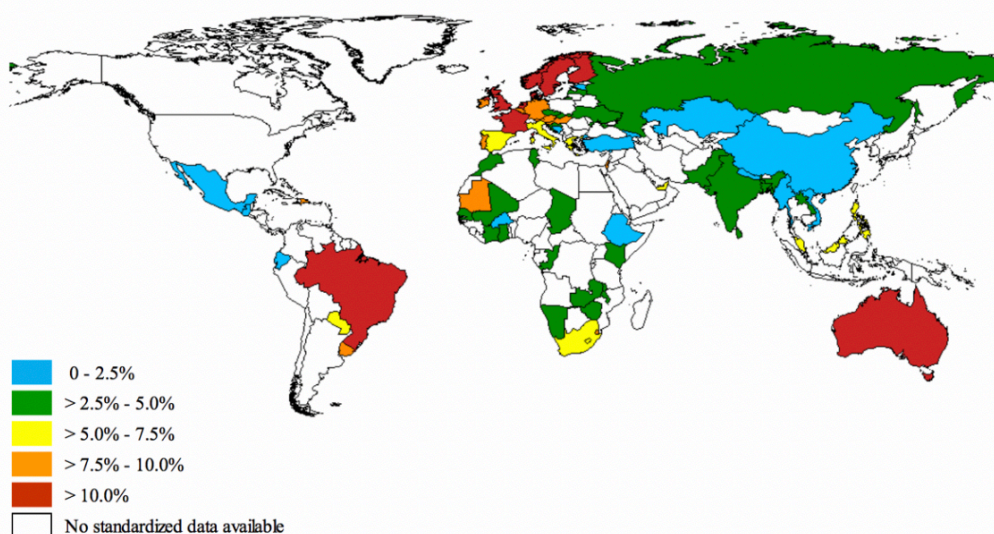


Figura 5. Prevalencia mundial de asma

Reproducido de referencia (66)

De manera similar a los resultados del estudio ISAAC, la prevalencia global de asma variaba ampliamente entre los países registrados. Del total, el 4,3% refería tener asma diagnosticada por un médico, el 4,5% refería asma clínica, y el 8,6% refería que habían experimentado síntomas de asma en los 12 meses previos. La mayor prevalencia de asma se objetivó en Australia, el norte y oeste de Europa y Brasil (figura 5).

Aproximadamente el 50% del asma del adulto comienza en los primeros cinco años de la vida y las sibilancias asociadas a infecciones virales que aparecen después del episodio de bronquiolitis son, con frecuencia, el primer estadio de la enfermedad. Sin embargo, no todos los pacientes que presentan sibilancias virales en la infancia desarrollan asma, lo que sugiere que existen factores dependientes tanto del huésped como del patógeno implicados en la patogenia de la enfermedad.

El estudio COAST (36) evaluó la asociación entre las infecciones virales específicas y el desarrollo de asma. Para ello analizaron de forma prospectiva una cohorte de 285, 275 y 259 niños hasta la edad de 1, 3 y 6 años, respectivamente. Al menos uno de los padres tenía alergias respiratorias y/o asma diagnosticada por un médico. Se recogieron muestras de lavado nasal en las visitas clínicas (2, 4, 6, 9 y 12 meses) y durante los episodios de infección respiratoria, en las que se realizaron técnicas convencionales de detección viral y PCR para múltiples virus. Además, se midieron los niveles de IgE específica al año y a los tres años para ácaros, hongos,

perro, gato, cacahuete, huevo, leche y soja, y se realizó un prick test para neumoalergenos a la edad de cinco años. Se analizaron 454 episodios de sibilancias durante los tres primeros años de vida, obteniéndose muestra de lavado nasal en el 97%. Se identificó un patógeno viral en el 90% de estas muestras, y en 48 de los episodios se detectaron múltiples virus. Observaron que presentar sibilancias asociadas a virus respiratorios durante los primeros tres años de vida, se asociaba con un aumento del riesgo de asma a la edad de seis años. El riesgo se multiplicaba por tres si el desencadenante era VRS y por diez si era RV, incluso si la infección asociada no era grave, ya que solo el 1% de los niños con bronquiolitis RV positiva precisaron hospitalización. Además, los niños con sibilancias asociadas a RV durante los tres primeros años de vida presentaban peor función pulmonar que aquellos que habían presentado sibilancias por otros virus o aquellos que nunca habían presentado sibilancias. Los autores concluyeron que, de las infecciones virales implicadas en los episodios de sibilancias, aquellas causadas por RV son las que más se relacionan con el desarrollo de asma a la edad de seis años.

Otros virus, como hMPV o HBoV, también se han relacionado con el desarrollo posterior de asma tras el episodio agudo de bronquiolitis, pero hacen falta más estudios para establecer una relación clara (8,75–77).

Se han realizado dos estudios en los que se ha evaluado de forma prospectiva el desarrollo de asma en la vida adulta en pacientes con antecedente de bronquiolitis, sin tener en cuenta el agente viral. Goksör et al., (78) analizaron de forma prospectiva el desarrollo de asma en una cohorte de 101 pacientes que habían presentado bronquiolitis antes de los dos años. Entrevistaron a los pacientes a una edad media de 27 años y les realizaron pruebas de función pulmonar, determinación de FeNO y pruebas de alergia (prick test cutáneo y determinación IgE sérica y eosinófilos totales). Los pacientes con antecedente de bronquiolitis tenían una prevalencia de asma del 37%, mientras que esta era del 7% en el grupo control, teniendo la cohorte de bronquiolitis un riesgo de desarrollar asma hasta diez veces mayor, independientemente de otros factores como rinitis alérgica, sexo, tabaquismo y antecedentes familiares. Estos resultados se corresponden con los de un estudio previo publicado por Ruotsalainen et al., en el que se objetivó que haber presentado un episodio de bronquiolitis antes de los dos años suponía un factor de riesgo independiente para desarrollar asma en la vida adulta (79). Backman et al., (80) reclutaron pacientes con antecedente de ingreso por bronquiolitis durante los dos primeros años de vida y les siguieron hasta los 28-31 años. A esta

edad se les realizó un cuestionario y una visita clínica que incluía un prick test para neumoalergenos y una determinación de pico flujo espiratorio. Se monitorizó además de forma domiciliaria el pico flujo espiratorio durante dos semanas (tras administración de salbutamol en la segunda semana). Se compararon con 488 controles de los cuales 166 rellenaron el cuestionario y 138 acudieron a la visita médica. Recogieron 83 pacientes ingresados con bronquiolitis, de los cuales 60 rellenaron el cuestionario y 48 acudieron a la visita clínica. Describieron un aumento del riesgo de asma a los 28-31 años en los pacientes con antecedente de ingreso por bronquiolitis, con una prevalencia de esta del 31-35%.

FENOTIPOS DEL ASMA

El modelo de asma como una entidad única y homogénea ha pasado a la obsolescencia debido al mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que hacen de ella una enfermedad heterogénea. Actualmente el asma se concibe como una red compleja de procesos biológicos y vías inflamatorias que están interrelacionados y dan lugar a diversas formas clínicas (fenotipos) producidos por diferentes mecanismos patogénicos (endotipos) (81).

Un fenotipo se define como la suma de características observables de un organismo, resultado de la interacción entre su composición genética y la influencia que el ambiente tiene sobre estas. Los fenotipos suelen permanecer relativamente estables en el tiempo, pero no son invariables. El asma es una patología muy heterogénea, por lo que describir diferentes fenotipos en función de los síntomas que produce, sus biomarcadores o sus desencadenantes, puede ayudar a entender esta heterogenidad y de este modo facilitar el tratamiento individualizado y conseguir un mejor control de la enfermedad (81,82) (figura 6).

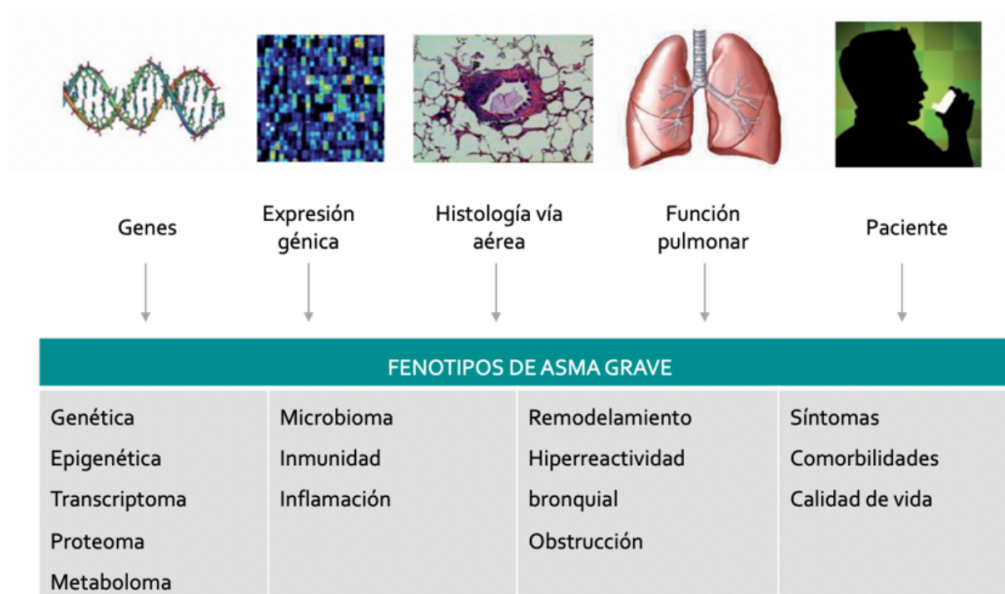


Figura 6. Integración de factores que podrían contribuir al fenotipo de asma grave

Reproducido de referencia (82)

Los primeros fenotipos que se describieron fueron los fenotipos clínicos, como el asma alérgica, el asma intrínseco o no alérgico, el asma infecciosa y el asma exacerbado por aspirina. En 2014, Hekking y Bel (83) agruparon los fenotipos asmáticos en tres categorías: inducidos por desencadenantes, basados en síntomas y, por último, basados en biomarcadores.

FENOTIPOS INDUCIDOS POR DESENCADENANTES

Asma ocupacional

El asma ocupacional es aquella que se produce tras contacto con ciertos alérgenos o tóxicos que se encuentran en el ambiente laboral. Este fenotipo se caracteriza por debutar en el ambiente laboral, y por lo tanto debe ser diferenciado de las crisis asmáticas exacerbadas en el ambiente laboral que presentan los pacientes asmáticos. Entre sus factores de riesgo se encuentran la atopia, factores genéticos o el tabaquismo. Es característico del asma ocupacional la aparición de síntomas al iniciar el horario laboral, con empeoramiento progresivo durante la jornada y remisión de los síntomas los fines de semana y durante el período vacacional. Se desconoce la prevalencia exacta de asma ocupacional, pero se estima que hasta el 15% de los casos de asma de aparición en la edad adulta son debidos al asma ocupacional (84). Puede ser producida por sensibilizantes, que producen una reacción alérgica inmunológica, existiendo un período de latencia entre la exposición y la aparición de síntomas

(en ocasiones esta fase dura años), o bien por irritantes, no mediada por mecanismo inmunológico y, por tanto, sin período de latencia.

Asma inducida por el humo del tabaco

El tabaquismo, bien activo o pasivo, es un factor que afecta negativamente a pacientes asmáticos y no asmáticos. Se ha descrito que el humo del tabaco puede intensificar los síntomas del asma y dificultar el control de la enfermedad. Los pacientes asmáticos fumadores tienen más tos y mucosidad, más visitas a urgencias y reciben más corticoides orales que los asmáticos no fumadores. Además, presentan más refractariedad a los corticoides (orales e inhalados) y su función pulmonar disminuye más rápidamente en el tiempo en relación con los pacientes asmáticos no fumadores (83).

En niños, la exposición a tabaquismo pasivo está relacionada con un aumento de la incidencia y la gravedad del asma, habiéndose objetivado una peor función pulmonar en niños asmáticos expuestos al humo del tabaco (85,86). Desde hace décadas se ha estudiado la relación entre el tabaquismo paterno y la aparición de patología respiratoria en niños. La exposición al tabaco intraútero se ha relacionado con una disminución de la función pulmonar en niños (85). El tabaquismo materno durante el embarazo expone al feto a los productos del tabaco en una proporción hasta 20 veces mayor que la exposición resultante de inhalar el humo del tabaco ambiental (87). Además, se ha encontrado una importante asociación entre los niveles plasmáticos de cotinina y carboxihemoglobina de la madre y el feto, lo que implica que los niveles fetales resultantes de la exposición al tabaco se corresponden con los de la madre (87,88). Dos grandes estudios observacionales, con seguimiento durante 14 y 20 años respectivamente, demostraron que el tabaquismo materno durante la gestación es un importante factor de riesgo para el desarrollo de asma en la descendencia (89,90).

Asma inducida por contaminación ambiental

Aunque no es un fenotipo completamente reconocido, hay estudios que sugieren que altos niveles de polución dificultan el control del asma -empeoran los síntomas, aumentan la inflamación de la vía aérea y disminuyen la función pulmonar- y predisponen al desarrollo de la misma (91–93).

Pérez et al., (94) publicaron en 2013 un estudio en el que analizaron la repercusión de la contaminación producida por el tráfico en diez ciudades europeas. Objetivaron que hasta el 14% de los nuevos casos de asma y el 15% de las exacerbaciones asmáticas eran atribuibles al efecto de las sustancias contaminantes producidas por el tráfico. Se ha descrito que algunos contaminantes como el ozono, el óxido de nitrógeno y otras partículas < 2,5 µm de diámetro, pueden producir hiperreactividad bronquial e inflamación neutrofílica, aunque los mecanismos implicados en la patogénesis no son bien conocidos (93,95,96).

Asma inducida por el ejercicio

La broncoconstricción inducida por ejercicio describe el estrechamiento de la vía aérea que se produce durante la realización de ejercicio físico secundariamente al paso de aire frío y seco a través de las vías aéreas -lo que produce vasoconstricción seguida de hiperemia reactiva con congestión bronquial, edema y estrechamiento bronquial-, así como cambios en la fisiología aérea producidos por la hiperventilación (97). Este fenómeno tiene lugar en una proporción sustancial de pacientes asmáticos, describiendo algunos estudios una prevalencia de hasta el 90% en pacientes con asma persistente, aunque también se ha descrito en el 5 y el 20% de pacientes sin diagnóstico de asma (97–99).

Este fenotipo frecuentemente se atribuye a atletas de élite que, no siendo asmáticos, experimentan episodios de broncoespasmo en relación a la realización de ejercicio físico intenso y prolongado (98). Se han realizado muchos estudios en atletas olímpicos y de alto nivel, en los que se ha documentado una prevalencia variable entre el 10 y el 50% en atletas no asmáticos y hasta el 90% en asmáticos (83,97).

FENOTIPOS BASADOS EN SÍNTOMAS

Asma con tendencia a las exacerbaciones asmáticas

Este fenotipo se caracteriza por exacerbaciones asmáticas frecuentes. En 2012 Fuhlbrigge et al., definieron las exacerbaciones asmáticas como “episodios de empeoramiento de la enfermedad que requieren tratamiento corticoideo sistémico para evitar síntomas graves” (100). En cuanto al número de exacerbaciones, no existe consenso en la definición de “frecuentes”, pero según las recomendaciones internacionales del asma grave de 2014, se

establece en más de 2-3 episodios al año que precisen corticoterapia sistémica durante más de tres días (82).

La guía GINA (64) define las exacerbaciones asmáticas en niños menores de cinco años como un empeoramiento agudo o subagudo del control de los síntomas, suficiente como para causar un riesgo para la salud, implicando una visita al pediatra o a un servicio de emergencias, o bien requiriendo tratamiento corticoideo sistémico.

Los síntomas precoces indicadores de una exacerbación asmática son: incremento de sibilancias y dificultad respiratoria, tos -especialmente nocturna-, decaimiento o intolerancia al ejercicio, repercusión en las actividades de la vida diaria -incluyendo ingesta escasa- y mala respuesta al tratamiento broncodilatador (64,100).

Por tanto, el diagnóstico de este fenotipo se realiza en base a la toma frecuente de corticoides orales, visitas a urgencias y hospitalizaciones por exacerbaciones asmáticas (83). Aunque la prevalencia de este fenotipo es desconocida, Kupczyk et al., (101) observaron que el 30% de los pacientes con asma grave y el 2,5% de los pacientes con asma leve-moderada tenían exacerbaciones frecuentes.

Asma con limitación persistente al flujo espiratorio

Ten Brinke et al., (102) fueron los primeros en sugerir la limitación al flujo espiratorio como un fenotipo independiente, siendo posteriormente apoyado por estudios tanto en Europa (103) como en EE. UU. (104,105). Este tipo de asma se caracteriza por una limitación fija al flujo espiratorio, definida como una limitación que no revierte completamente tras la administración de tratamiento broncodilatador. Este fenotipo se caracteriza por: debutar en la edad adulta, predominar en el sexo masculino, no relacionarse con atopia, tener un curso paucisintomático, estar fuertemente relacionado con eosinofilia y, en ocasiones, responder a dosis altas de corticoides sistémicos (103,106). Este fenotipo debe distinguirse de pacientes con asma que presentan limitación persistente al flujo espiratorio debido a otros factores diferentes a la inflamación eosinofílica como el tabaco, función pulmonar disminuida al inicio de la edad adulta, la exposición a tóxicos en el ambiente laboral, o presentar asma de larga evolución (107–111). Dado que un mal control de la enfermedad predispone a una disminución en el FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), este fenotipo puede constituir la evolución final del asma con tendencia a las exacerbaciones descrito anteriormente (112).

Asma relacionada con tos

Este fenotipo cursa clínicamente con tos como único síntoma, sin presentar otros síntomas como dificultad respiratoria o sibilancias. Se caracteriza por cursar con un infiltrado mastocítico el músculo liso bronquial, que se asocia a hiperreactividad bronquial. El diagnóstico se basa en la demostración de hiperreactividad bronquial ante estímulos inespecíficos, tos como síntoma principal, inflamación eosinofílica en el esputo y respuesta favorable al tratamiento del asma (113,114).

Asma de inicio en edad adulta

En 1971 se publicó un editorial en la revista The Lancet que subrayaba la diferenciación entre el asma de debut en la infancia y el asma de debut en la vida adulta (115), definiendo las características de ambos subtipos. El asma de inicio tardío se caracteriza por tener un curso más crónico y, a diferencia del asma infantil, no mejora con el tiempo, cursa con un deterioro más rápido de la función pulmonar y, por tanto, es de peor pronóstico. El asma de inicio en la edad adulta no se asocia con atopia tan frecuentemente como el asma infantil, pero la inflamación eosinofílica es similar en ambos tipos (103,116–118). Miranda et al., (119) determinaron que los pacientes con asma grave de inicio en la infancia tenían más sensibilización alérgica y más síntomas de alergia que los pacientes con asma de inicio tardío (mayores de 13 años). Haldar et al., (120) y Moore et al., (104) describieron dos fenotipos diferentes de asma de inicio tardío: el primero se relaciona con el sexo femenino, la obesidad y menor inflamación eosinofílica en la vía aérea; el segundo está relacionado con el sexo masculino, cursa con limitación persistente al flujo espiratorio, inflamación eosinofílica de la vía aérea, es paucisintomático y de larga evolución.

Asma relacionada con obesidad

La obesidad es un problema de salud a nivel mundial, y en concreto, la obesidad infantil es uno de los retos más importantes del siglo XXI, dado que su prevalencia ha aumentado de forma alarmante. Según datos de la OMS, en 2016 el número de niños menores de cinco años con sobrepeso era superior a 41 millones. Los niños con sobrepeso y obesidad tienen tendencia a permanecer obesos en la vida adulta y, por tanto, a desarrollar comorbilidades derivadas de la misma, entre ellas asma (121) (figuras 7-9).

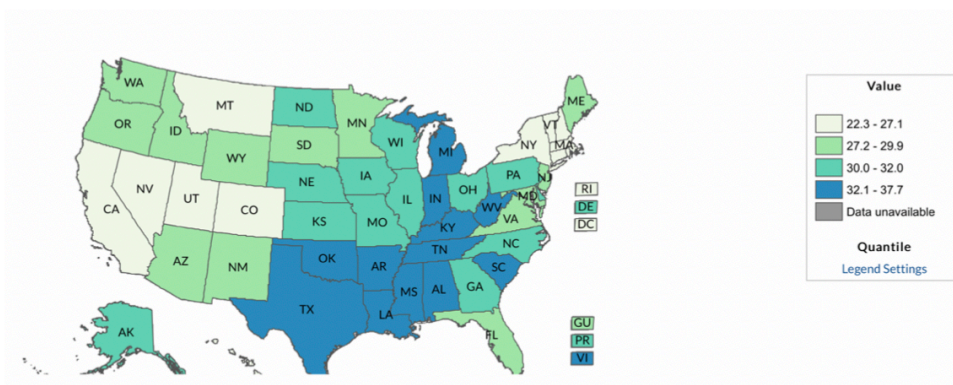


Figura 7. Porcentaje de obesidad en adultos en EE. UU. en 2016

Reproducido de referencia (122)

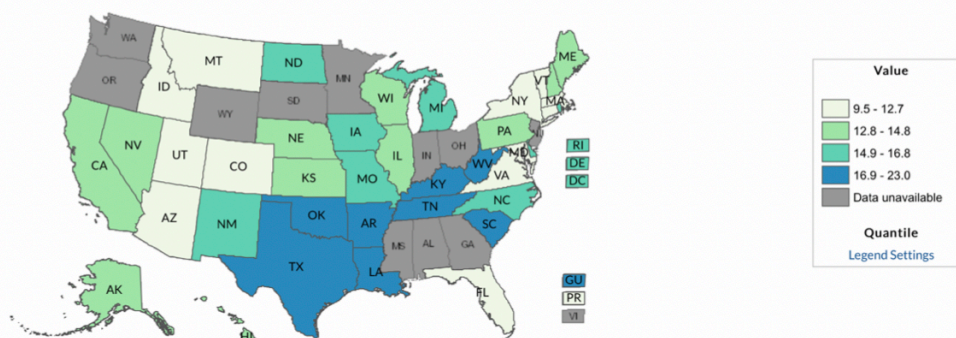


Figura 8. Porcentaje de estudiantes de 14-18 años con obesidad en EE. UU. en 2017

Reproducido de referencia (122)

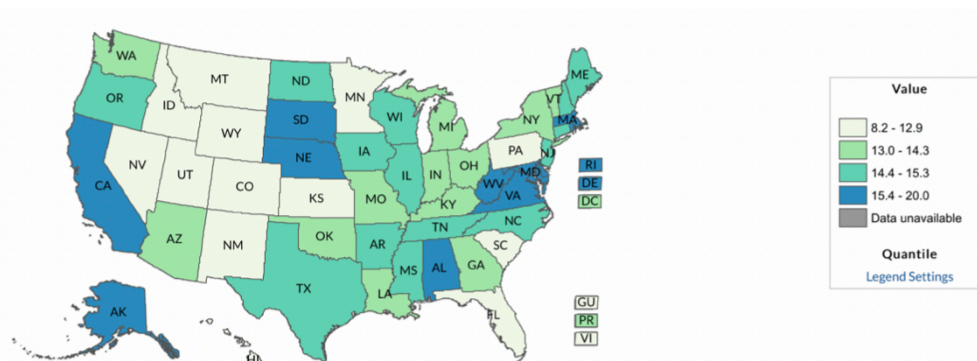


Figura 9. Porcentaje de niños de 2 a 4 años con obesidad en EE. UU. en 2014

Tomado de referencia (122)

La prevalencia e incidencia de asma ha aumentado entre niños y adultos obesos, especialmente entre mujeres. En los últimos años ha emergido el concepto de que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de asma, pero los mecanismos subyacentes todavía no son bien conocidos (123–125). Se han propuesto varios mecanismos para explicar cómo la obesidad podría promover el desarrollo de asma, recogidos en la tabla 2.

Tabla 2. Mecanismos por los que la obesidad podría influenciar el desarrollo de asma

MECANISMOS POR LOS QUE LA OBESIDAD PODRÍA INFLUIR EN EL DESARROLLO DE ASMA
<p>Influencia en la función pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución en la capacidad residual funcional y el volumen corriente • Volúmenes pulmonares disminuidos • Disminución en los cambios de calibre de la vía aérea durante los esfuerzos • Colapso de la vía aérea pequeña • Pérdida del efecto broncoprotector de la inspiración profunda
<p>Influencia de la inflamación sistémica asociada a la obesidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la producción de: Citoquinas pro-inflamatorias Quimiocinas Reactantes de fase aguda • Aumento del estrés oxidativo • Aumento de leptina y disminución de adiponectina
<p>Aumento de la prevalencia de comorbilidades asociadas al asma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reflujo gastroesofágico • Apnea obstructiva del sueño • Diabetes, dislipemia, hipertensión arterial • Depresión
Influencia genética
Factores dietéticos y del estilo de vida

Reproducido de referencia (123)

Muchos estudios han tratado de analizar esta relación, y el resultado ha puesto de manifiesto que hay una mayor prevalencia de asma en la población con sobrepeso y obesidad, constituyendo un fenotipo independiente (105,120,126–128). Diferentes estudios realizados por análisis de clusters muestran que la obesidad constituye un fenotipo asmático que tiene lugar principalmente en mujeres con asma de inicio tardío (104,116,120). Se diferencian dos fenotipos de asma en el paciente obeso: los pacientes con asma de inicio infantil complicada con obesidad y los pacientes con asma de inicio tardío con asma secundaria a la obesidad (125).

Beuther y Sutherland (129) publicaron en 2007 un metaanálisis en el que recogieron datos de siete estudios en los que se incluían más de 300000 individuos. Objetivaron que, en

comparación con sujetos con normopeso, el sobrepeso y la obesidad (índice de masa corporal -IMC- $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) aumentaba la OR de asma en 1,5. Además, objetivaron que el riesgo para el desarrollo de asma era mayor en los pacientes obesos que en los pacientes con sobrepeso. Aunque se ha relacionado el asma en obesos con el sexo femenino, Beuther y Sutherland no encontraron diferencias de sexo, describiendo una OR de 1,5 en hombres y 1,7 en mujeres.

Varios estudios poblacionales encontraron una OR para asma en adultos obesos situada entre 1,6 y 3, con una relación lineal entre el IMC y la aparición de asma (128). En un metaanálisis publicado en 2014 por Sonnenschein-van der Voort et al., (130) que recogió 147000 niños europeos se encontró una relación lineal entre el aumento de peso y el aumento del riesgo de asma.

Los pacientes con este fenotipo de asma no presentan inflamación eosinofílica y con frecuencia cursan con una peor respuesta al tratamiento (131). Van Veen et al., (132) objetivaron que el IMC se relaciona negativamente con el número de eosinófilos en el esputo y el FeNO, lo que sugiere que los pacientes obesos con asma de difícil control podrían requerir un tratamiento individualizado.

Varios mecanismos podrían jugar un papel modulando la relación entre la obesidad y la gravedad y el control del asma. La obesidad ejerce efectos mecánicos negativos sobre la función pulmonar -disminuye la compliance, el volumen pulmonar y el diámetro de la vía aérea periférica, aumenta la hiperreactividad bronquial y produce un desequilibrio en la relación ventilación/perfusión- y además promueve un estado proinflamatorio incrementando potencialmente la inflamación pulmonar (132,133).

FENOTIPOS BASADOS EN BIOMARCADORES

Asma eosinofílica

La inflamación eosinofílica puede encontrarse en pacientes asmáticos de todas las edades, con diferente afectación clínica y en fenotipos tanto alérgicos como no alérgicos (83,134). El término “asma eosinofílica” se refiere a la presencia de eosinófilos en esputo, sangre periférica o biopsia bronquial, independientemente del tratamiento concomitante con corticoides inhalados (83,135,136). Se define asma eosinofílica como la presencia de $\geq 2\%$ de

eosinófilos en el esputo inducido en pacientes que no han recibido tratamiento corticoideo, y entre 2-4% en pacientes que reciben altas dosis de corticoides inhalados (137,138).

Dado que el esputo inducido es una muestra difícil de obtener, en los últimos años se ha implementado el recuento de eosinófilos en sangre periférica para el diagnóstico de asma eosinofílica (136,139). Zhang et al., (136) realizaron un estudio en sujetos con asma de difícil control en tratamiento con corticoides inhalados. Situaron el punto de corte para el diagnóstico de eosinofilia en un 2,7% del total de leucocitos y en un conteo absoluto de eosinófilos de 260 células/ μ L.

Estudios realizados por análisis de clusters distinguen dos fenotipos dentro del asma eosinofílica: el primero presenta concordancia entre la clínica y la eosinofilia objetivada en la vía aérea, debuta en la infancia y se relaciona con dermatitis atópica y rinitis alérgica; el segundo fenotipo debuta en la vida adulta, presenta discordancia entre la clínica y la eosinofilia de la vía aérea, es paucisintomático, no se relaciona con atopia, puede asociar o no limitación persistente al flujo espiratorio y no responde adecuadamente a corticoides sistémicos (105,120,126,134,140–144).

Se ha sugerido que los mecanismos patogénicos que subyacen a la eosinofilia en estos dos fenotipos son diferentes. En el primer caso, asma alérgica eosinofílica, estaría mediado por linfocitos Th2. En individuos genéticamente susceptibles, la inhalación de aeroalergenos activa las células presentadoras de antígenos, que promueven la diferenciación de linfocitos T naïve hacia linfocitos Th2, quienes producen interleuquinas (IL) como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. La IL-5 ejecuta un papel crucial en la activación y maduración de los eosinófilos, lo que le ha puesto en la diana de la investigación en terapia inmunomoduladora, ya que se ha objetivado una asociación entre el número y activación de eosinófilos y las exacerbaciones asmáticas graves (81,134).

En el segundo caso, asma alérgica no eosinofílica, el mecanismo implicado en la eosinofilia parece ser llevado a cabo por las células linfoides innatas (ILC) tipo 2. Estas células son efectoras de la respuesta innata inespecífica, diferentes a los linfocitos B y T, y tras entrar en contacto con la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y la IL-33, producen citoquinas asociadas a los linfocitos Th2, incluyendo grandes cantidades de IL-5 e IL-13, y en menor cantidad IL-4. Esta gran producción de IL-5 podría explicar la inflamación eosinofílica grave que

se produce en estos pacientes en ausencia de la reacción alérgica clásica mediada por Th2 (81,134) (figura 10).

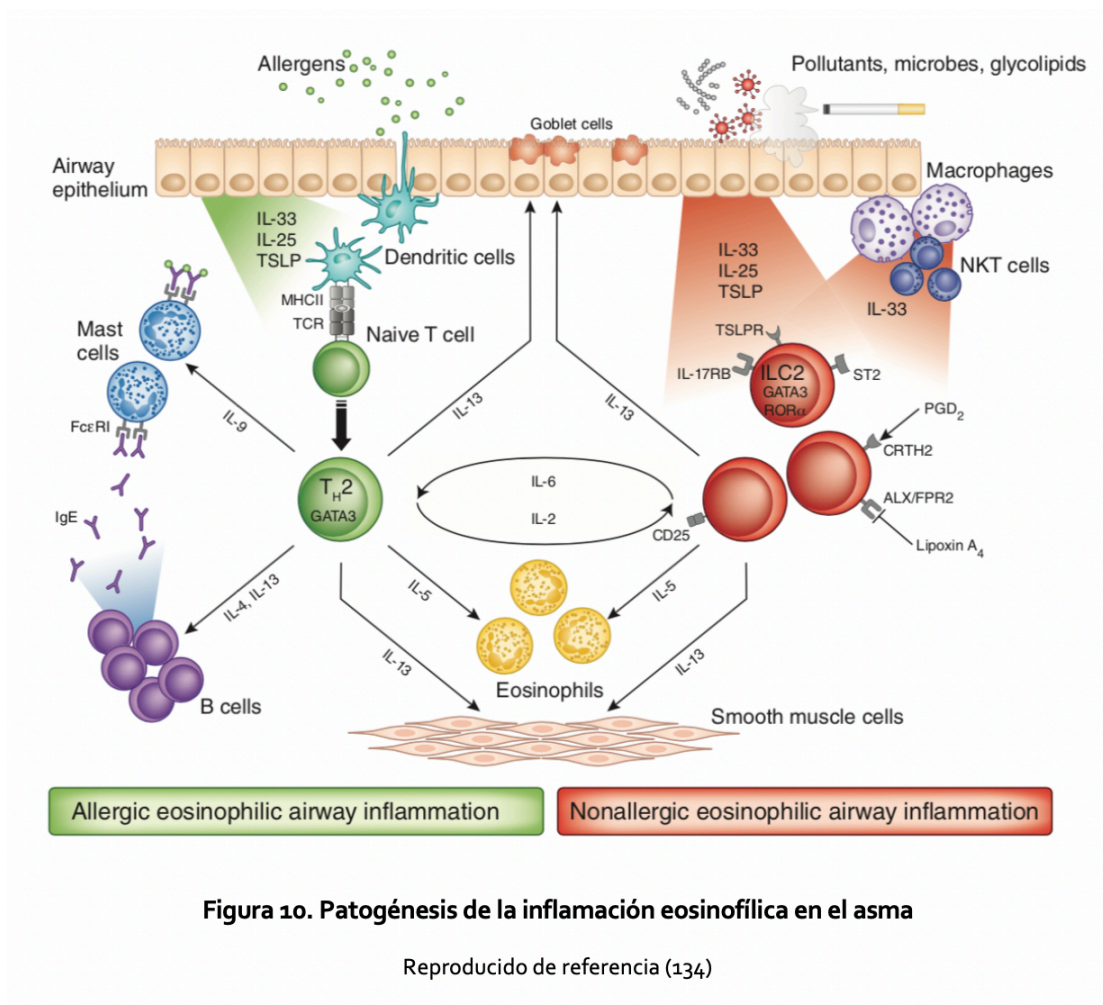


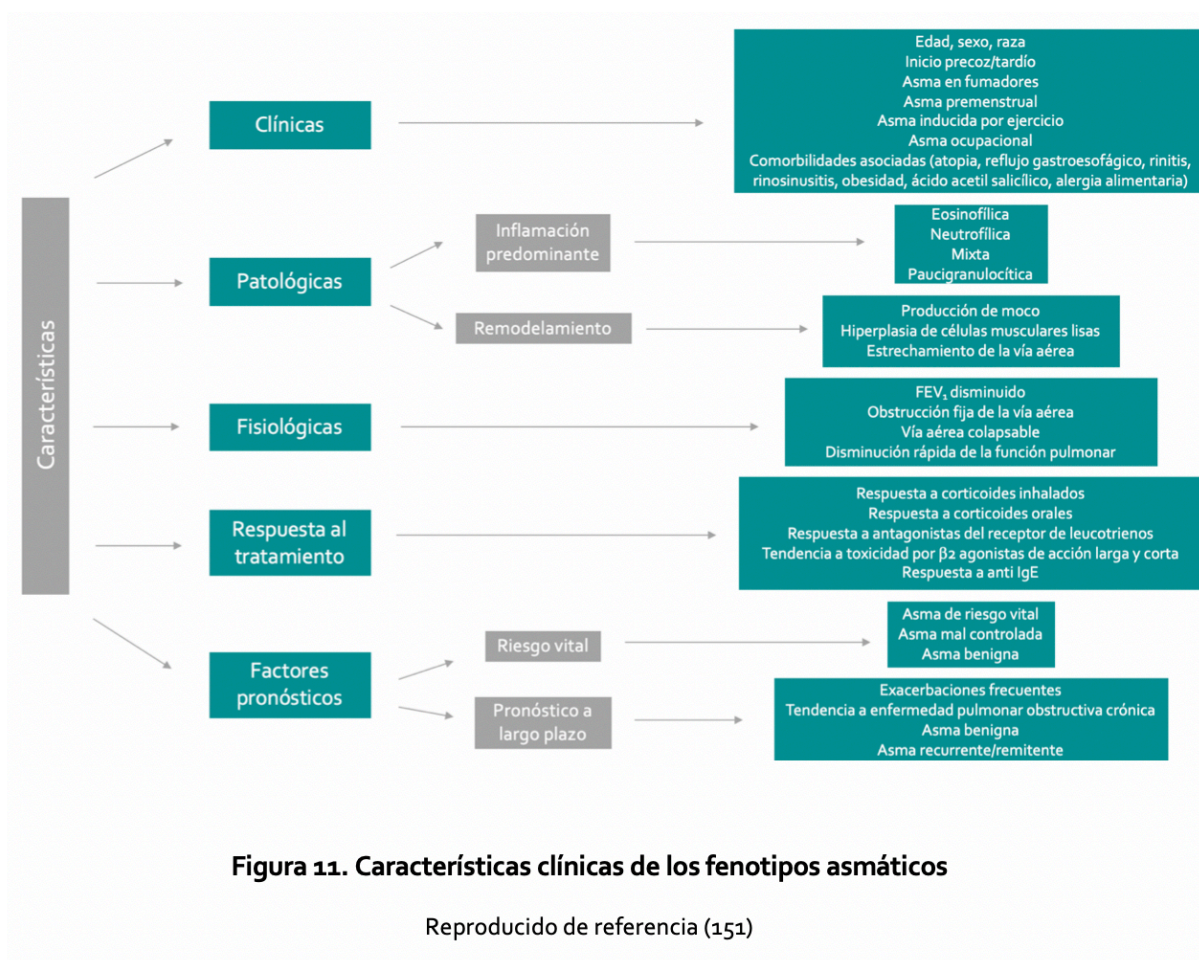
Figura 10. Patogénesis de la inflamación eosinofílica en el asma

Reproducido de referencia (134)

Asma neutrofílica

La inflamación neutrofílica se ha objetivado en pacientes con asma persistente en todos los niveles de gravedad (145) y se ha definido como una cifra de neutrófilos en el esputo inducido que varía según las series del 41% al 61% (146,147). Sin embargo, existe controversia acerca de la existencia del asma neutrofílica, ya que se ha demostrado que factores como el tratamiento corticoideo, el tabaquismo, la edad, la contaminación, la ocupación laboral, las infecciones respiratorias, el ejercicio físico intenso, el reflujo gastroesofágico o la colonización por *Aspergillus* pueden ser confusores al producir un aumento de la neutrofilia y derivar en una clasificación fenotípica errónea (145). En comparación con el asma eosinofílica, el asma

neutrófilica es más característica de pacientes asmáticos adultos, se da más en obesos y responde peor al tratamiento corticoideo (148–150) (figuras 11 y 12).



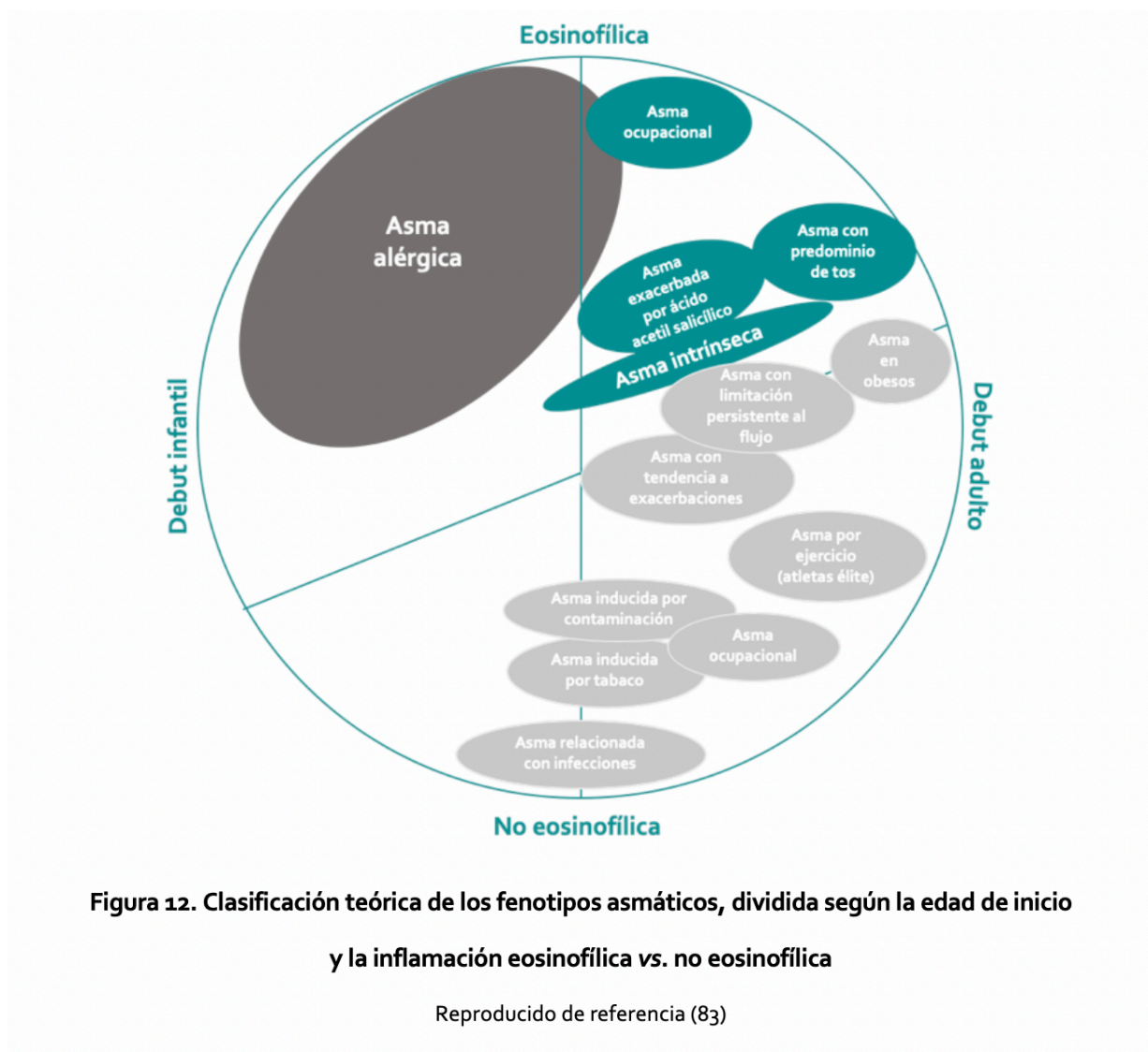


Figura 12. Clasificación teórica de los fenotipos asmáticos, dividida según la edad de inicio y la inflamación eosinofílica vs. no eosinofílica

Reproducido de referencia (83)

Los endotipos del asma describen, por tanto, los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad a nivel celular y molecular (81). Su reciente identificación permitirá un abordaje más preciso e individualizado del asma (tabla 3).

Tabla 3. Endotipos y fenotipos del asma

ENDOTIPO	FENOTIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	MECANISMO MOLECULAR	BIOMARCADORES	HISTORIA NATURAL
T2 elevado	Atópico	Bien definidas, inicio precoz, sensible a corticoides	Sensibilización alérgica	Eosinofilia en sangre/esputo, IgE sérica específica, ↑ FeNO, ↑ IgE total	Identificable y tratable Función pulmonar conservada
	Inicio tardío	± rinosinusitis crónica con pólipos nasales, refractario a corticoides	Enterotoxina de <i>S. aureus</i>	Eosinofilia en sangre/esputo, ↑ FeNO	Grave desde el inicio, exacerbaciones frecuentes
	Exacerbado por aspirina	Debut en la edad adulta	Disregulación del metabolismo del ácido araquidónico	Eosinofilia en sangre/esputo, leucotrieno E ₄ en orina	Grave desde el inicio, exacerbaciones frecuentes
No T2	No atópico	Debut en edad adulta Paucigranulocítico o neutrofílico	IL-1β, Th17	Neutrofilia en esputo inducido	Curso clínico y función pulmonar variables
	Fumador	Adultos mayores	Estrés oxidativo, mezcla Th2 alto/bajo	Neutrofilia en esputo inducido	Exacerbaciones frecuentes, función pulmonar disminuida
	Obesidad	Sexo femenino	Estrés oxidativo, neutrofilia, ↑ respuesta inmune innata	IL-6 sérica	Síntomas graves, función pulmonar conservada
	Senectud	Debut en > 50-65 años	Inmunosenescencia, inflamación Th1/Th17	Neutrofilia en esputo inducido	Corticorresistencia

Adaptado de referencia (81)

Como se ha descrito previamente, la inflamación eosinofílica depende fundamentalmente de la activación de linfocitos Th2, que produce una liberación abundante de IL-4, IL-5 e IL-13. En 1999 Wenzel et al., (152) clasificaron el asma corticodependiente en dos subtipos en función de la presencia de eosinofilia en la vía aérea, lo que permitió clasificar el asma grave en dos grandes endotipos: Th2 alto (eosinofílico) y Th2 bajo (no eosinofílico). Además, las ILC2s también juegan un papel clave en la respuesta inmune tipo 2, dado que, como se ha dicho, producen grandes cantidades de IL-5 e IL-13 en respuesta a mediadores liberados por parte de las células epiteliales en respuesta a estímulos como infección o inflamación. Conjuntamente, las células Th2 y las ILC2s son los principales reguladores de la inmunidad tipo 2 y expresan la transcripción del gen GATA3, que lidera la producción de las citoquinas implicadas en la respuesta inmune tipo 2. Por esto, la inflamación anteriormente denominada Th2 alta ha pasado a llamarse tipo 2 (o T2) (81).

CLÍNICA

La presentación clínica del asma en la infancia es dinámica, evolucionando en paralelo al desarrollo del sistema inmune y el sistema respiratorio. Los síntomas incluyen sibilancias, tos, dificultad respiratoria y opresión torácica, aunque la exploración física en los períodos intercrisis suele ser normal.

Las exacerbaciones asmáticas son frecuentes en los niños, en la mayoría de las ocasiones precipitadas por una infección respiratoria. También son frecuentes los síntomas inducidos por el ejercicio e incluyen sibilancias, dificultad respiratoria, disnea y tos, unos 5-10 minutos tras la realización de ejercicio físico. Dado que el asma infantil se asocia a dermatitis atópica y rinoconjuntivitis alérgica, pueden hallarse síntomas de estas condiciones en la exploración física de los niños asmáticos. (67,69,99) (tabla 4).

Tabla 4. Síntomas y componentes del asma

SÍNTOMAS DE ASMA	COMPONENTES UTILIZADOS PARA DEFINIR EL ASMA
Sibilancias	Inflamación crónica de la vía aérea
Dificultad respiratoria	Obstrucción reversible al flujo aéreo
Opresión torácica	Hiperreactividad bronquial
Tos	
Producción de esputo	

Reproducido de referencia (67)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de asma puede ser un reto, especialmente en niños pequeños, siendo en general en los niños un diagnóstico provisional. Es necesario realizar una exhaustiva historia clínica y exploración física con la finalidad de descartar otras causas de sibilancias. El diagnóstico diferencial del asma se recoge en la tabla 5.

Tabla 5. Diagnóstico diferencial de asma en niños de 6-11 años, adolescentes y adultos

EDAD	DIAGNÓSTICO	SÍNTOMAS
6-11 años	Síndrome de tos crónica de vía aérea superior Inhalación de cuerpo extraño Bronquiectasias Discinesia ciliar primaria Cardiopatía congénita Displasia broncopulmonar Fibrosis quística	Estornudos, picor y congestión nasal Síntomas de inicio súbito, sibilancias unilaterales Infecciones recurrentes, tos productiva Infecciones recurrentes, tos productiva, sinusitis Soplo cardíaco Prematuridad, síntomas desde el nacimiento Exceso de tos y mucosidad, síntomas gastrointestinales
12-39 años	Síndrome de tos crónica de vía aérea superior Disfunción de cuerdas vocales Hiperventilación, respiración disfuncional Bronquiectasias Fibrosis quística Cardiopatía congénita Déficit de alfa-1 antitripsina Inhalación de cuerpo extraño	Estornudos, picor y congestión nasal Disnea, sibilancias inspiratorias (estridor) Mareo, parestesias, suspiros Infecciones recurrentes, tos productiva Exceso de tos y mucosidad Soplo cardíaco Dificultad respiratoria, historia familiar de enfisema precoz Síntomas de inicio súbito, sibilancias unilaterales
>40 años	Disfunción de cuerdas vocales Hiperventilación, respiración disfuncional Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Bronquiectasias Insuficiencia cardíaca Tos iatrogénica Enfermedad pulmonar parenquimatosa Embolismo pulmonar Obstrucción central de la vía aérea	Disnea, sibilancias inspiratorias (estridor) Mareo, parestesias, suspiros Tos, secreciones, disnea de esfuerzo, tabaquismo Infecciones recurrentes, tos productiva Disnea de esfuerzo, síntomas nocturnos Tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina Disnea de esfuerzo, tos no productiva, acropaquias Disnea súbita, dolor torácico Disnea, refractariedad a tratamiento broncodilatador

Reproducido de referencia (64)

El comienzo de los síntomas respiratorios en la infancia y la historia personal o familiar de dermatitis atópica y rinitis alérgica aumenta la probabilidad de que los síntomas respiratorios puedan deberse a asma. Sin embargo, estos síntomas no son específicos de esta patología y, además, no todos están presentes en los diferentes fenotipos asmáticos.

La guía GINA define el diagnóstico de asma en base a la presencia de los síntomas característicos (sibilancias, disnea, dificultad respiratoria, tos, opresión torácica) junto con una limitación variable al flujo espiratorio (64) (tabla 6).

Tabla 6. Criterios diagnósticos de asma en niños de 6-11 años, adolescentes y adultos

CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ASMA
1. HISTORIA DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS	
Sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos	<ul style="list-style-type: none"> • Generalmente más de un tipo de síntoma • Los síntomas varían en tiempo e intensidad • Los síntomas empeoran por la noche e interfieren con el sueño • Los síntomas son desencadenados por triggers como ejercicio físico, risa, alérgenos, aire frío • Los síntomas aparecen o empeoran con infecciones virales
2. CONFIRMACIÓN DE LIMITACIÓN VARIABLE AL FLUJO ESPIRATORIO	
Excesiva variabilidad en la función pulmonar documentada Y limitación al flujo espiratorio documentada	<p>A mayor variación o mayor número de veces objetivado, más fiable es el diagnóstico</p> <p>Ante una disminución de FEV₁ se debe confirmar una reducción de FEV₁/FVC (normal > 0,75-0,80 en adultos, > 0,90 en niños)</p>
Prueba broncodilatadora positiva (mayor probabilidad de positividad si se suspende medicación β ₂ -agonista de acción corta ≥ 4 horas y β ₂ -agonista de acción larga ≥ 15 horas)	<p>Adultos: aumento de FEV₁ > 12% y > 200 ml con respecto al valor basal 10-15 minutos tras administración de 400 μ de salbutamol</p> <p>Niños: aumento de FEV₁ > 12% sobre el valor predicho</p>
Excesiva variabilidad en la medición diaria de PEF (2 veces al día durante 15 días)	<p>Adultos: promedio de variabilidad > 10%</p> <p>Niños: promedio de variabilidad > 13%</p>
Aumento significativo de la función pulmonar tras 4 semanas de tratamiento antiinflamatorio	Adultos: aumento de FEV ₁ > 10% y > 200 ml respecto al basal (o PEF > 20%)
Prueba de esfuerzo positiva	<p>Adultos: disminución del FEV₁ > 10% y > 200 ml respecto al valor basal</p> <p>Niños: disminución del FEV₁ > 12% respecto al valor predicho o PEF > 15%</p>
Test de provocación bronquial (normalmente realizado solo en adultos)	Disminución de FEV ₁ > 20% respecto al valor basal con dosis estándar de metacolina o histamina o ≥ 15% con hiperventilación, suero salino hipertónico o manitol
Excesiva variación en la función pulmonar entre las diferentes visitas clínicas	<p>Adultos: variación en FEV₁ > 12% y > 200 ml entre visitas (sin infección respiratoria intercurrente)</p> <p>Niños: variación en FEV₁ > 12% o > 15% en PEF entre visitas (puede incluir infección respiratoria intercurrente)</p>

Reproducido de referencia (64)

A continuación, se detallan brevemente las pruebas empleadas habitualmente en el diagnóstico de asma.

Pruebas de función pulmonar

La **espirometría** es una prueba que mide volúmenes de aire inhalado y exhalado en función del tiempo. Es necesario que exista una cooperación estrecha entre el paciente y el realizador, ya que la fiabilidad de la prueba está directamente relacionada con la técnica (153).

El FEV_1 es el volumen máximo de aire espirado durante el primer segundo de una espiración forzada partiendo desde una inspiración máxima. La capacidad vital forzada (FVC) es el volumen máximo de aire exhalado partiendo desde una inspiración forzada (153). El FEV_1 puede encontrarse disminuido en otras patologías, pero es la reducción del cociente FEV_1/FVC lo que indica una limitación al flujo espiratorio.

En 2012 Quanjer et al., (154) publicaron los resultados de la Iniciativa Global de Función Pulmonar (GLI), un importante estudio poblacional a nivel internacional llevado a cabo en individuos de 3-95 años para establecer ecuaciones espirométricas predictivas de referencia mundial, y son estos valores los utilizados actualmente en la interpretación de la espirometría en la práctica clínica.

Una vez demostrada la obstrucción, según la GINA (64), es necesario determinar la variabilidad, lo que se conoce como mejoría o empeoramiento de la función pulmonar y los síntomas a lo largo del tiempo en un mismo paciente.

El diagnóstico de asma inducida por ejercicio se establece midiendo el FEV_1 a los 5, 10, 15 y 30 minutos tras la realización protocolizada de ejercicio, comparándolos con los valores previos a la realización de este. El diagnóstico se establece con un descenso del $FEV_1 \geq 10\%$ con respecto al valor basal (99).

La **prueba broncodilatadora** es una espirometría realizada 15-20 minutos tras la administración de 200-400 mcg de salbutamol inhalado. Esta prueba ayuda a definir el concepto de reversibilidad, que supone una mejoría del FEV_1 respecto al valor basal. Se considera una prueba broncodilatadora positiva una mejoría de $FEV_1 > 12\%$ y > 200 ml con respecto al valor basal en adultos y una mejoría de $FEV_1 > 12\%$ sobre el valor predicho en niños.

La medición de la función pulmonar debe ser realizada por personal entrenado y con un equipo adecuado (153,155).

Pruebas de provocación bronquial

La finalidad de estas pruebas es inducir una situación de hiperreactividad bronquial para medir la función pulmonar en pacientes en los que se sospecha una limitación al flujo espiratorio, pero presentan una espirometría normal. Se realiza mediante la administración de sustancias que producen este fenómeno, principalmente metacolina, pero también se puede realizar con histamina, ejercicio físico, hiperventilación voluntaria o manitol inhalado. Esta prueba tiene alta sensibilidad, pero baja especificidad, por lo que un resultado positivo debe ser interpretado con cautela.

Pruebas de alergia

La presencia de alergia puede objetivarse mediante pruebas cutáneas (prick test) o determinación de IgE sérica específica.

El **prick test** tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de alergia a alérgenos inhalados. Se realiza pinchando la piel -generalmente el antebrazo- con una aguja metálica, introduciendo extractos alérgicos que incluyen diferentes alérgenos como ácaros, hongos, pólenes y epitelio de animales. Además, debe hacerse un control positivo (histamina) y otro negativo (suero salino fisiológico). Antes de su realización es necesario comprobar que el paciente no está recibiendo tratamiento antihistamínico sistémico ni corticoideo tópico en la zona de punción, y descartar la presencia de lesiones de dermatitis atópica activa, dermatografismo y urticaria. La lectura de la prueba debe realizarse unos 20 minutos después de su realización. Se considera positivo la aparición de un habón ≥ 3 mm (156–158).

La **medición de IgE sérica** es un procedimiento más caro que se reserva a pacientes con antecedente de anafilaxia, contraindicación para realización de prick test por lesiones cutáneas o pacientes no colaboradores (64).

Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)

El óxido nítrico (NO) regula el tono bronquial y vascular a nivel pulmonar, promoviendo la vasodilatación y la broncodilatación, facilitando el movimiento ciliar. Existen tres isoformas

de la enzima NO sintetasa (NOS), que catalizan la conversión de L-arginina a L-citrulina para generar NO: epitelial (eNOS), inducible (iNOS) y neuronal (nNOS). Se ha observado que, en pacientes con asma atópica, la sobreexpresión de la isoforma inducible en el epitelio pulmonar produce un aumento de la concentración de NO en el aire espirado mediado por respuesta inflamatoria Th2. Por tanto, el NO espirado puede interpretarse como un marcador directo de los mecanismos inflamatorios mediados por la respuesta Th2 en la mucosa bronquial. El FeNO está asociado con niveles de eosinofilia en esputo y sangre periférica (159), pero su medición no está estandarizada en el diagnóstico del asma dado que, aunque se eleva en los fenotipos asmáticos con inflamación tipo Th2, también se encuentra elevado en otras patologías como eccema y dermatitis atópica. Existen factores que disminuyen la cifra de FeNO entre los que se encuentran el tabaco, las infecciones respiratorias o las exacerbaciones asmáticas.

En 2011 la Sociedad Americana de Tórax (160) publicó una guía de práctica clínica en la que se fijaban valores de FeNo < 25 ppb (< 20 en niños) y > 50 ppb (> 35 ppb en niños) como puntos de corte para la ausencia/presencia de inflamación eosinofílica, respectivamente. En 2013, See et al., (161) publicaron los valores normales de FeNO en la población general. Estudiaron 13275 individuos de entre 6-80 años entre 2007 y 2010 y concluyeron que valores de FeNO > 39 ppb en adultos y > 36 ppb en niños de 6-11 años determinan alto riesgo de inflamación pulmonar.

Las pruebas de función pulmonar son capaces de determinar inflamación pulmonar de una manera indirecta, pero el FeNO es capaz de detectar de forma directa la inflamación pulmonar eosinofílica. Además, dado que se ha observado una normalización de su valor durante el tratamiento con corticoides y antagonistas de los leucotrienos, es un parámetro útil para guiar la indicación de tratamiento y la respuesta y adherencia al mismo (38,160,162).

VIRUS RESPIRATORIOS

A continuación, se describen brevemente las características de los principales virus relacionados con la bronquiolitis, las sibilancias recurrentes y el asma.

VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Es un virus ARN que pertenecía a la familia *Paramyxoviridae*, pero en 2016 se reclasificó y actualmente pertenece a la familia *Pneumoviridae*, género *Orthopneumovirus* (163) (figura 13). Se describen dos subtipos, el A y el B, y dentro de ellos, diferentes genotipos (163,164).

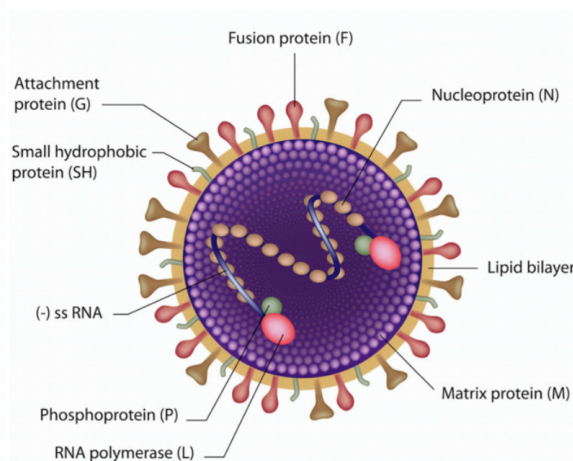


Figura 13. Virus respiratorio sincitial

Reproducido de: <https://www.pedilung.com/pediatric-lung-diseases-disorders/synagis-injection-infants/respiratory-syncytial-virus-rsv-2/>

EPIDEMIOLOGÍA

Se transmite por inoculación del virus en la mucosa nasofaríngea u ocular tras contacto con secreciones o fómites (165). La forma de transmisión más frecuente es por contacto directo, pero también puede ser transmitido por gotas (166–168). El virus puede permanecer horas en las manos o en fómites (169). El período de incubación varía entre dos y ocho días, siendo más frecuente entre cuatro y seis días (164).

La infección por VRS no confiere inmunidad permanente, habiéndose descrito reinfecciones en pacientes que incluso presentaban anticuerpos frente al virus (170). Las reinfecciones cursan con sintomatología más leve y pueden tener lugar tanto en la misma estación como en años diferentes (171). La inmunidad materna frente al virus no proporciona protección al feto frente a la infección, pero en general, los cuadros de infección por VRS en niños con títulos altos de anticuerpos se limitan a las vías respiratorias superiores (172).

Stensballe et al., (173) realizaron una medición del título de anticuerpos frente al VRS en sangre de cordón y demostraron que esta cifra es inversamente proporcional a la tasa de hospitalización por VRS en niños menores de seis meses.

El VRS cursa en brotes epidémicos que ocurren durante el invierno y principios de la primavera en climas templados (174–177). Es la principal causa de infección respiratoria de vías inferiores en niños menores de un año y se estima que a la edad de dos años todos los niños se han infectado en alguna ocasión (174) (figura 14).

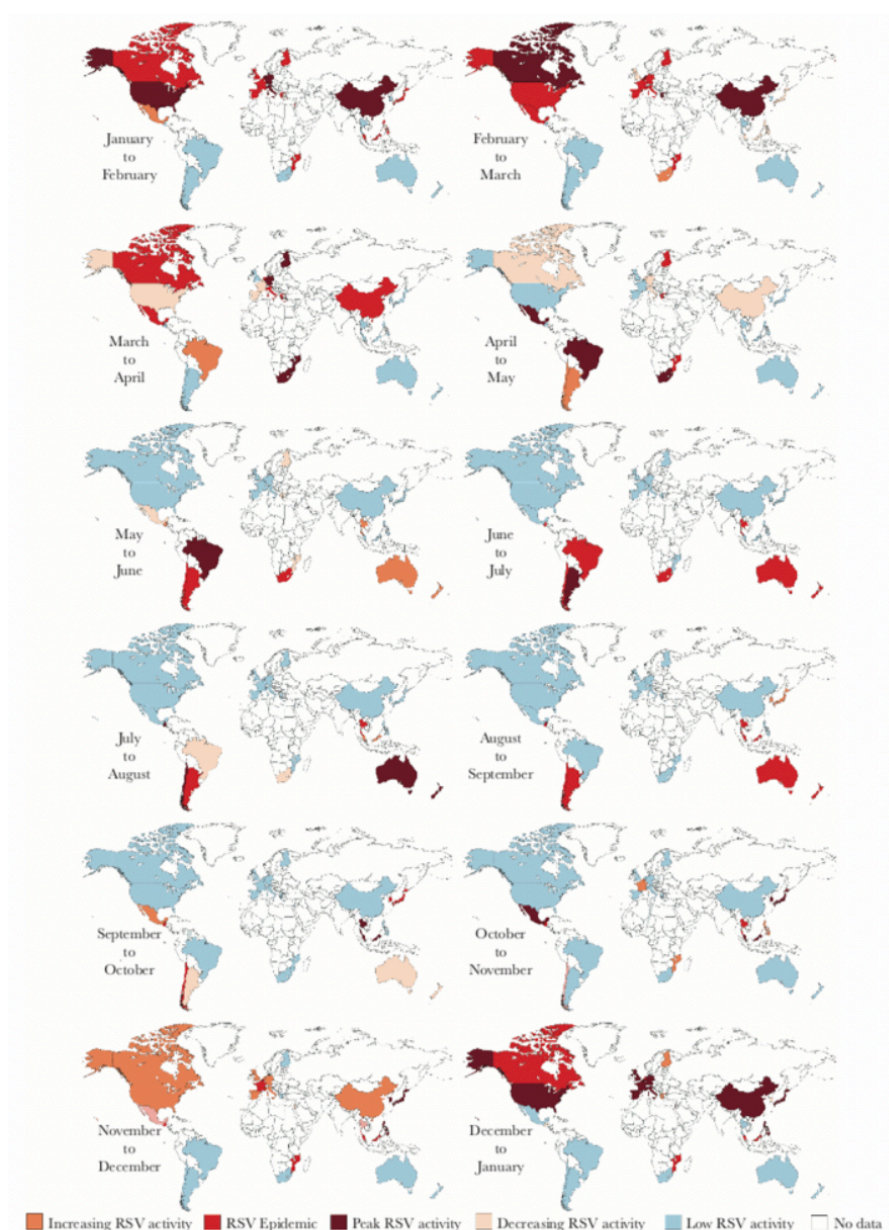


Figura 14. Estacionalidad mundial del virus respiratorio sincitial

Reproducido de referencia (176)

Entre los factores de riesgo para desarrollar una infección respiratoria inferior por VRS en niños se encuentran: edad inferior a seis meses, patología respiratoria crónica (ej. displasia broncopulmonar), prematuridad < 35 semanas, cardiopatía congénita, tabaquismo pasivo, síndrome de Down, inmunodepresión y asma (174,178–185). En los países desarrollados, la mortalidad debida al VRS es baja. Sin embargo, en los países subdesarrollados el VRS es una causa importante de mortalidad en lactantes y niños pequeños (186). Scheltema et al., (187) realizaron un estudio de series de casos a nivel mundial entre 1995 y 2015 para estudiar la mortalidad hospitalaria en pacientes menores de cinco años con infección respiratoria inferior asociada a VRS adquirida en la comunidad. Estudiaron 358 exitus intrahospitalarios en 23 países. El 33% procedía de países con bajos ingresos, el 22% en países con ingresos intermedios y el 46% de países desarrollados. La mayoría de los pacientes fallecidos presentaban comorbilidades.

Nair et al., (188) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis con el objetivo de estimar la incidencia global y la mortalidad de las infecciones respiratorias inferiores asociadas al VRS en niños menores de cinco años durante el año 2005. Determinaron que la mortalidad asociada al VRS tiene lugar principalmente en niños menores de dos años, especialmente en los países desarrollados, donde la mayoría de los casos fatales atribuibles al VRS en las infecciones respiratorias inferiores graves ocurren principalmente en los lactantes. Objetivaron una tasa de mortalidad en países industrializados del 0,7% (0,3-4,8) en niños menores de un año y del 0,3% (0,2-0,4) en niños mayores de cinco años, mientras que en los países en vías de desarrollo era del 2,1% (1,6-2,2) y 2,1% (1,3-3,4) en niños menores de un año y menores de cinco años, respectivamente.

Stein et al., (189) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis desde el año 2000. Analizaron 5274 referencias, incluyendo 55 estudios de 32 países. Describieron una mortalidad global por infección respiratoria inferior asociada al VRS por cada 1000 niños (IC95%) de 6,2 (2,6-13,7) en niños menores de cinco años, de 6,6 (1,9-16,9) en niños menores de un año y de 1 (0,2-12,1) en niños prematuros menores de un año.

CLÍNICA

El VRS causa infecciones respiratorias de vías aéreas inferiores en todas las edades pero es característico de lactantes y niños pequeños (7,8). Aunque en algunos estudios el subtipo A

se ha asociado a infecciones más graves que el B, no está claro si un subtipo se asocia cuadros más graves que el otro (190). Puede producir tanto infección respiratoria superior como inferior, incluyendo bronquiolitis, neumonía, broncoespasmo e insuficiencia respiratoria aguda. Además, en niños prematuros y en lactantes pequeños se asocia con pausas de apnea, con una incidencia variable entre el 1% y el 24% según las series (33,191,192).

RINOVIRUS

CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Pertenece a la familia *Picornaviride* y es un virus RNA monocatenario pequeño con una cápsula icosaédrica (193). Se ha secuenciado el genoma de más de 100 serotipos de RV. Estos serotipos se dividen en tres especies, A, B y C (194) (figura 15).

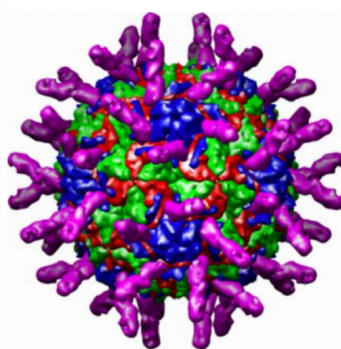


Figura 15. Rinovirus

Reproducido de: <https://sites.google.com/site/gracemedicinaesm/grace>

EPIDEMIOLOGÍA

El RV se transmite por contacto y por aerosoles, siendo la población infantil la principal fuente de transmisión (195). El período de contagio dura alrededor de 10-11 días en individuos sanos, pero puede alargarse hasta 28 días (196).

Es el principal causante del resfriado común, tanto en niños como en adultos. La época de máxima incidencia de RV es otoño y primavera, y es el principal virus presente en verano (195) (figura 16).

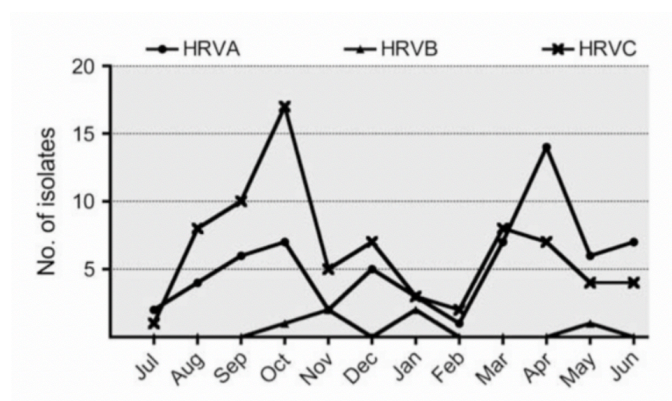


Figura 16. Incidencia estacional del rinovirus

Reproducido de (197)

CLÍNICA

El RV puede producir infecciones tanto sintomáticas como asintomáticas. Peltola et al., (198) realizaron un estudio en el que analizaron la transmisión del virus en el núcleo familiar. Describieron una tasa de infecciones asintomáticas del 50% en adultos y niños mayores, mientras que casi la totalidad de las infecciones en niños pequeños eran sintomáticas. El RV se ha asociado a infección respiratoria superior (resfriado común) e inferior, así como a exacerbaciones asmáticas (195,199,200). Además, se ha relacionado con una mayor gravedad de las exacerbaciones asmáticas y con un empeoramiento de la función pulmonar en pacientes asmáticos (201).

METAPNEUMOVIRUS HUMANO

CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Pertenece a la familia *Pneumoviridae*, género *Metapneumovirus*. Es un virus RNA con dos tipos (A y B) y cuatro subtipos (A1, A2, B1, B2), que a menudo circulan de forma simultánea, aunque en cada estación suele predominar uno de ellos (202,203).

EPIDEMIOLOGÍA

Se transmite por contacto directo o cercano con secreciones contaminadas, que puede incluir partículas grandes en aerosol, gotitas o fómites (204). El período de incubación es entre cinco y nueve días en la mayoría de los casos (204).

Desde su descubrimiento en los Países Bajos (205) se ha descrito la presencia del virus a nivel mundial (206–213). Es un virus epidémico y ocurre en brotes en invierno y en primavera (205,213–217) (figura 17). Produce infecciones respiratorias desde el primer año de vida hasta la edad adulta, pero afecta principalmente a niños pequeños y ancianos (218). Diferentes series han descrito detección viral en el 4–16% de las muestras respiratorias de niños con infección respiratoria, con mayor prevalencia en niños menores de un año (215,216,218–221). Van den Hoogen et al., (205) estimaron, según datos de seroprevalencia, que la mayoría de los niños han presentado una infección por hMPV a los cinco años.

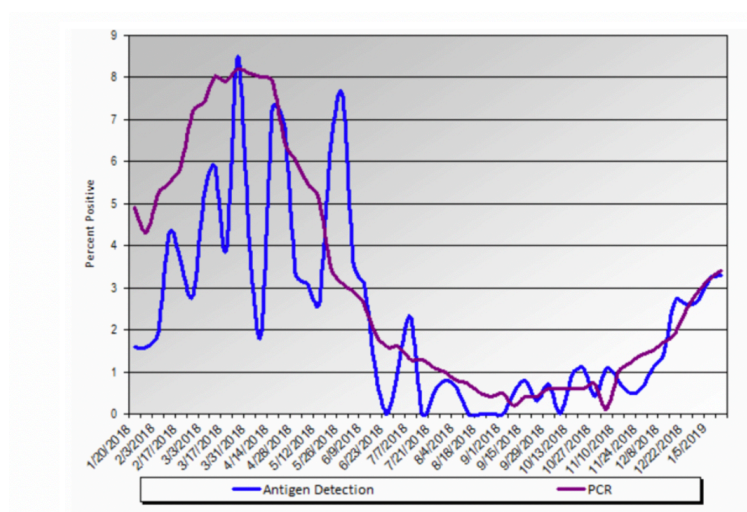


Figura 17. Metapneumovirus humano en EE. UU. en 2018

Reproducido de: <https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/hmpv/natl-trend.html>

CLÍNICA

El hMPV produce infecciones respiratorias superiores e inferiores en niños y en adultos -infección respiratoria de vías altas, bronquiolitis, neumonía o exacerbaciones asmáticas- de forma similar al VRS (212,215,216,222).

Generalmente cursa con cuadros leves y autolimitados en pacientes sanos, pero puede producir cuadros graves con insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con patología de base. Los principales motivos de ingreso derivados de la infección por hMPV son bronquiolitis y neumonía (221,222). Edwards et al., (219) publicaron una tasa de hospitalización por infección secundaria a hMPV en niños menores de cinco años de uno por cada 1000 niños.

En algunas series se ha descrito una mayor gravedad cuando infecta en coinfección con el VRS, con aumento de la tasa de bronquiolitis grave, ingreso en UCI y necesidad de ventilación mecánica (223–225). Sin embargo, otros autores no han podido confirmar estos hallazgos.

BOCAVIRUS

CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

El HBoV se descubrió en 2005 en muestras nasofaríngeas de niños con infección respiratoria (226). Posteriormente se describieron los tipos 2, 3 y 4, relacionados con cuadros de gastroenteritis aguda (227–229). El HBoV pertenece a la familia *Parvoviridae*, subfamilia *Parvovirinae*, y es un virus ADN pequeño con una cápside icosaédrica (230,231) (figura 18).

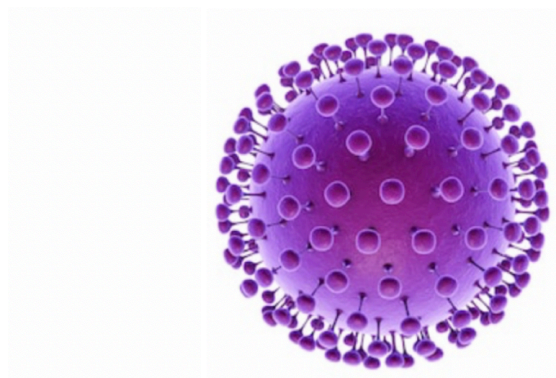


Figura 18. Bocavirus

Reproducido de: <https://www.shutterstock.com/es/search/bocavirus+infection>

EPIDEMIOLOGÍA

El HBoV-1 se asocia fundamentalmente con infecciones respiratorias, mientras que los tipos 2, 3 y 4 se relacionan con infecciones gastrointestinales. Frecuentemente se detecta en coinfección con otros virus, descrita en algunas series hasta en el 56-72% de los casos (232–234).

La prevalencia mundial de HBoV-1 es entre el 2-19% en pacientes con infección respiratoria (231,232). Calvo et al., (76) analizaron 3275 pacientes hospitalizados por infección respiratoria. Detectaron HBoV en el 9,9% de los pacientes, encontrándose coinfección con otros virus en tres de cada cuatro casos. El diagnóstico clínico más frecuente en el caso de infección única fue agudización asmática seguida de neumonía. Aunque se ha detectado en

pacientes de todas las edades, el HBoV-1 suele producir infecciones respiratorias en niños pequeños.

CLÍNICA

La infección por HBoV se ha asociado con síntomas de infección respiratoria superior (congestión nasal, rinitis, faringitis, tos), inferior (disnea, sibilancias), neumonía, otitis media aguda, o bien síntomas gastrointestinales como vómitos y diarrea (231).

INFLUENZA

CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Es un virus ARN monocatenario que forma parte de la familia *Orthomyxoviridae* (figura 19). Existen tres tipos denominados A, B y C. El tipo A se clasifica en subtipos en función de sus dos antígenos de superficie: hemaglutinina y neuraminidasa. La infección por FLU suele ser debida a los tipos A y B (235,236).

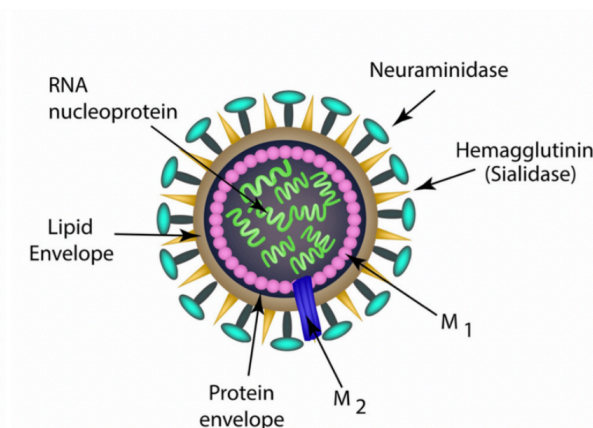


Figura 19. Influenza

Reproducido de: <https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/the-structure-of-the-influenza-virus-infographics-vector-12405980>

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por FLU cursa en brotes epidémicos, fundamentalmente en los meses de invierno. Globalmente pueden darse dos formas de infección: epidémica (estacional o interpandémica) producida por FLU A y B, y esporádica pandémica producida por FLU A (236). Se transmite por contacto directo con secreciones respiratorias, por fómites o por pequeñas

partículas en aerosol (236–241). El período de incubación es de uno a cuatro días, con una media de dos días (235,236). Somes et al., (242) estimaron que, anualmente, uno de cada cinco niños no vacunados y uno de cada diez adultos no vacunados se infectarán por FLU, siendo la tasa de infección sintomática aproximadamente la mitad de los casos.

Shang et al., (243) analizaron los casos de infección por FLU notificados en EE. UU. entre 2010-2016 y describieron una tasa de mortalidad en niños menores de 19 años de 0,15 por cada 100000 (IC95% 0,14-0,16).

CLÍNICA

La presentación clínica varía desde formas asintomáticas hasta casos fulminantes, en función de las características del patógeno y del huésped. Los síntomas de la infección por FLU no complicada incluyen: fiebre elevada, cefalea, mialgias y malestar general, acompañado de síntomas respiratorios (tos, mucosidad, rinitis y odinofagia). Pueden objetivarse síntomas oculares como hiperemia conjuntival, lagrimeo, fotofobia o dolor con los movimientos oculares (236,244,245). En niños sanos se trata de una enfermedad autolimitada que se resuelve sin complicaciones. Existen pacientes con riesgo de infección grave o complicaciones, recogidos en la tabla 7.

Tabla 7. Grupos de riesgo para desarrollar complicaciones secundarias a infección por influenza

GRUPOS DE RIESGO PARA DESARROLLAR COMPLICACIONES SECUNDARIAS A INFECCIÓN POR INFLUENZA
Niños < 5 años, especialmente < 2 años
Adultos > 65 años
Mujeres embarazadas o < 2 semanas postparto
Pacientes institucionalizados
Pacientes con patología de base: <ul style="list-style-type: none"> • Asma • Patología neurológica • Enfermedad pulmonar crónica • Cardiopatía • Enfermedad hematológica • Diabetes mellitus • Enfermedad renal • Patología hepática • Metabolopatía • Inmunodepresión • Obesidad mórbida

Adaptado de referencia (235)

Entre las complicaciones asociadas a la infección por FLU se encuentran la otitis media aguda, la neumonía, la sepsis por sobreinfección bacteriana, la afectación del sistema nervioso central -encefalitis aguda, meningitis aséptica, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, encefalopatía, encefalomiелitis aguda diseminada, ataxia aguda-, la miositis aguda o la miocarditis aguda (235,236).

PARAINFLUENZA

CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Es un virus ARN monocatenario que pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, que comparte con el VRS y el hMPV. Existen cuatro serotipos humanos (PIV 1-4), siendo el tipo 3 el más prevalente (246) (figura 20).

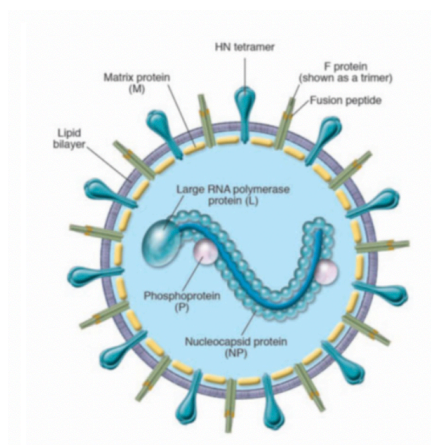


Figura 20. Parainfluenza

Reproducido de referencia (246)

EPIDEMIOLOGÍA

Se transmite por contacto directo y a través de fómites y gotas contaminadas con secreciones nasofaríngeas. El período de incubación varía entre dos y seis días (247).

Los PIV fueron descritos por primera vez en 1955 asociados a cuadros de crup (248,249). Se asocian con cuadros de vía aérea superior tanto en adultos como en niños. En niños, la infección por PIV es una de las causas más frecuentes de infección respiratoria inferior, y afecta fundamentalmente a niños menores de cinco años (246,250–252). Las infecciones por PIV ocurren durante todo el año en todo el mundo, con predominio de algunos serotipos en

primavera y otoño (246,253). Los serotipos tienen diferentes patrones estacionales. PIV-1 cursa en brotes bianuales en otoño y PIV-2 y 3 producen brotes anuales en primavera-verano. Los patrones de PIV-4 están peor definidos. Abedi et al., (254) publicaron en 2016 una tasa anual de hospitalización por PIV en EE. UU. de 0,2 por 1000 niños para bronquiolitis, 0,4 por 1000 para crup y 0,5 por 1000 para neumonía.

CLÍNICA

Los PIV producen infecciones respiratorias superiores e inferiores que varían desde infección leve y autolimitada hasta neumonía grave. Más del 50% de las infecciones por PIV en niños son infecciones respiratorias del tracto superior, de las cuales hasta el 30-50% se pueden complicar con otitis media aguda. El 15% de las infecciones son del tracto respiratorio inferior.

PIV-1 es la principal causa de crup en niños (246), un cuadro que se caracteriza por la aparición de fiebre, rinorrea y faringitis inicialmente, con evolución a tos perruna, estridor y dificultad respiratoria. PIV-2 también se asocia con crup, pero se asocia en general cuadros más leves. PIV-3 se asocia con bronquiolitis y neumonía sobre todo en los primeros seis meses de vida y PIV-4 con cuadros de infección respiratoria superior e inferior en niños y adultos. Este serotipo puede producir infecciones más graves en pacientes con patología de base (252). La infección por PIV se ha relacionado con exacerbaciones asmáticas e insuficiencia respiratoria (255) (figura 21).

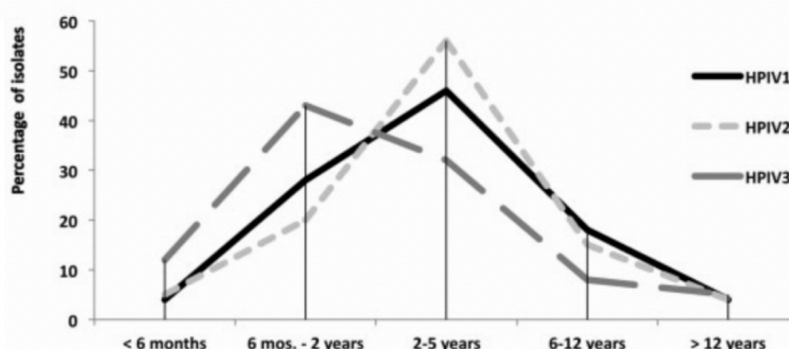


Figura 21. Distribución por edad de las infecciones por parainfluenza 1-3 en niños

Reproducido de referencia (246)

ADENOVIRUS

CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Es un virus ADN de doble cadena con una cápside icosaédrica (figura 22). La familia de los hAdV contiene más de 60 serotipos divididos en siete subgrupos o especies (A-G) (256,257). Su mecanismo patogénico se basa en infectar células epiteliales y producir en ellas un efecto citopático. Ciertos serotipos presentan tropismo por diferentes tejidos, produciendo infección en el tracto respiratorio, gastrointestinal o urinario, así como en la conjuntiva (tabla 8).

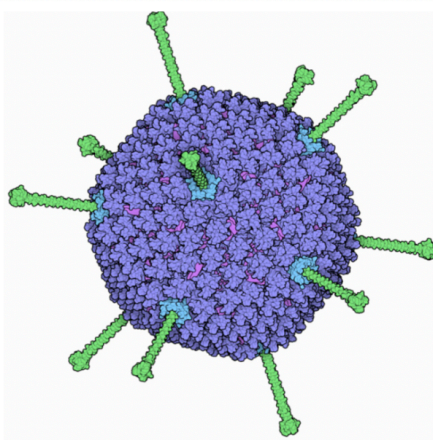


Figura 22. Adenovirus

Reproducido de: <https://pdb101.rcsb.org/motm/132>

Tabla 8. Serotipos de adenovirus y enfermedades asociadas

ESPECIE	SEROTIPO	CLÍNICA
A	31	Gastroenteritis aguda
B	3, 7, 21	Infección respiratoria superior, neumonía, fiebre faringoconjuntival
	11, 34, 35	Cistitis hemorrágica, nefritis intersticial
	14	Neumonía
C	1, 2, 5	Infección respiratoria superior, neumonía, hepatitis
D	8, 19, 37	Queratoconjuntivitis epidémica
E	4	Infección respiratoria superior, neumonía
F	40, 41	Gastroenteritis aguda

Reproducido de referencia (258)

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por hAdV puede producirse por reactivación o por exposición a individuos o fómites infectados. La transmisión es fecal-oral, por inhalación de gotas aerosolizadas, por contacto con fómites o superficies contaminadas o por inoculación conjuntival directa. Otras formas descritas de transmisión de hAdV son, en el período neonatal, a través secreciones en el canal del parto y en pacientes trasplantados de hígado. El período de incubación varía entre 2 y 14 días dependiendo del serotipo y del mecanismo de transmisión (258,259). La infección por hAdV confiere inmunidad frente al mismo serotipo, pero no frente a otro serotipo diferente (258,259). Los hAdV presentan una distribución mundial sin patrón estacional establecido, y producen entre el 5-10% de los episodios de fiebre en la edad pediátrica (258).

Los hAdV pueden producir epidemias de infección respiratoria febril, fiebre faringoconjuntival, queratoconjuntivitis o gastroenteritis aguda. Las infecciones diseminadas tienen lugar en pacientes inmunodeprimidos, siendo raras en individuos inmunocompetentes. Estas epidemias se producen principalmente en grupos poblacionales determinados, como por ejemplo asentamientos militares, guarderías, campamentos, residencias, etc. (259). Calvo et al., (257) analizaron las infecciones respiratorias por hAdV en niños ingresados entre 2005 y 2013. Detectaron hAdV en 403 de 2371 muestras respiratorias con detección viral positiva (17%), de las cuales 154 fueron infecciones únicas (38%). Los diagnósticos más frecuentes fueron asma/sibilancias (52%), bronquiolitis (18%) y neumonía (12%).

CLÍNICA

La presentación clínica de los hAdV varía en función de la edad y del estado de inmunidad (tabla 9).

Son responsables del 5-10% y del 1-7% de las infecciones respiratorias en niños y adultos, respectivamente. Cursan con síntomas de vía aérea superior y fiebre, a los que se puede añadir clínica gastrointestinal. Se asocian con neumonía hasta en el 20% de los niños (preferentemente neonatos y lactantes). Los hAdV pueden producir en niños gastroenteritis aguda de forma aislada o acompañando a cuadros respiratorios. Entre las manifestaciones oculares se incluyen la queratoconjuntivitis epidémica, la fiebre faringoconjuntival y la conjuntivitis inespecífica. Entre otras manifestaciones clínicas, se encuentran: nefritis intersticial, cistitis hemorrágica, hepatitis, meningoencefalitis y enfermedad diseminada (259).

Tabla 9. Clínica producida por adenovirus en función del grupo poblacional

POBLACIÓN	CLÍNICA
Lactantes	Faringitis, coriza, otitis media aguda Neumonía Diarrea
Niños	Infección respiratoria superior, neumonía Fiebre faringoconjuntival Diarrea, adenitis mesentérica Cistitis hemorrágica
Adultos	Infección respiratoria aguda Queratoconjuntivitis epidémica
Inmunodeprimidos	Neumonía Gastroenteritis aguda, hepatitis Cistitis hemorrágica, nefritis intersticial Meningoencefalitis

Reproducido de referencia (258)

ENTEROVIRUS

CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

El enterovirus (EV) es un virus ARN monocatenario pequeño, sin envuelta, con una cápside icosaédrica compuesta por 60 subunidades (figura 23). Cada subunidad está formada por cuatro proteínas (VP1-4). Pertenece a la familia *Picornaviridae*, al igual que el RV, el parechovirus y el virus de la hepatitis A. El género *Enterovirus* se divide en 15 especies: EV-A, EV-B, EV-C y EV-D, que infectan humanos, tres especies de RV y ocho especies de EV que infectan animales. Se han descrito más de 100 serotipos diferentes (260,261).

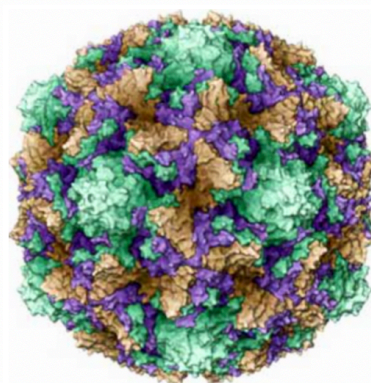


Figura 23. Enterovirus

Reproducido de: <https://evanslab.org.uk/enteroviruses/>

EPIDEMIOLOGÍA

Los EV producen infecciones durante todo el año, pero en los climas templados producen brotes epidémicos en verano y otoño (262). Produce infecciones en todas las edades, pero tiene tropismo por los neonatos y lactantes, especialmente varones. Se transmite por contacto oral-fecal directo o indirecto por varias vías (agua, alimentos o fómites contaminados) o por secreciones respiratorias (260). Algunos estudios sugieren transmisión transplacentaria (263). El período de incubación es variable según el serotipo y el virus se elimina por secreciones respiratorias y por heces hasta 1-3 y 3-8 semanas tras la infección, respectivamente (264).

CLÍNICA

Más del 90% de las infecciones producidas por los EV-no polio son asintomáticas o cursan con procesos febriles sin ninguna particularidad clínica (265). Los casos de infecciones graves por EV suelen producirse en pacientes inmunodeprimidos o con patología de base (260).

Los EV se asocian a cuadros catarrales leves, pero también pueden relacionarse con infecciones respiratorias graves que requieren hospitalización (266,267). Reina et al., (268) recogieron 2754 muestras respiratorias de niños con infecciones respiratorias agudas. Detectaron 115 casos de infección respiratoria aguda asociada a EV (4,1% de todas las muestras, 7,8% de las muestras positivas). Los principales cuadros clínicos fueron: cuadro catarral (44,3%), bronquiolitis (20%), faringoamigdalitis (10,5%), broncoespasmo (9,5%) y neumonía (6%).

El EV-D68 se ha asociado a infecciones respiratorias del tracto superior e inferior. El espectro clínico varía desde cuadros leves y autolimitados hasta infecciones respiratorias graves con insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica. Además, este serotipo se ha relacionado con exacerbaciones asmáticas (269).

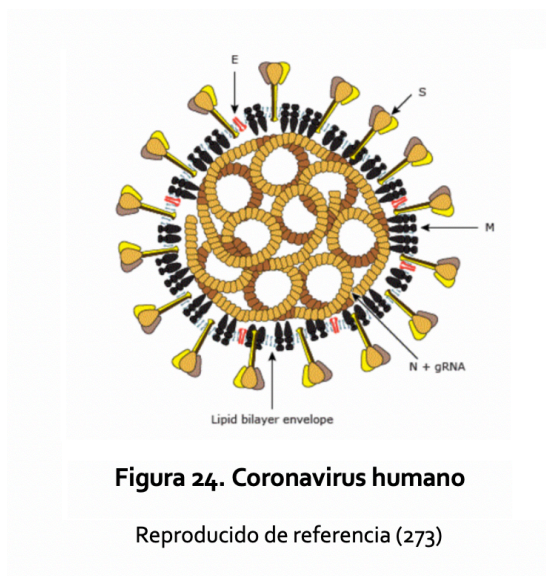
Los EV se asocian además con diferentes enfermedades exantemáticas, algunas inespecíficas y otras definidas, como la enfermedad mano pie boca (EV A71, coxsackie A6) o la herpangina (coxsackie grupo A).

Este virus tiene tropismo por el sistema nervioso central, asociándose a infecciones en todos los grupos de edad. La meningitis aséptica es la manifestación clínica más frecuente, y, aunque puede ocurrir en todas las edades, es característica de los niños menores de un año, especialmente menores de tres meses (263). En neonatos y lactantes cursa con síntomas inespecíficos (fiebre, irritabilidad, rechazo de tomas), y en niños mayores se presenta con los síntomas clásicos de la meningitis. La meningitis por EV tiene buen pronóstico, con recuperación completa sin secuelas en 3-7 días (263). También los EV pueden causar encefalitis, como debut de la infección o como evolución de una meningitis. Suponen el 5% de las encefalitis agudas y se han implicado diferentes serotipos (270). Cabe destacar la asociación de encefalitis con parálisis flácida aguda, que, aunque ha sido descrita asociada a muchos serotipos, solo algunos son capaces de producir brotes endémicos y epidémicos. Estos EV son poliovirus 1-3, EV A71 y EV D68. En 2014 se documentaron casos en EE. UU. y Europa de infecciones respiratorias asociadas a parálisis flácida y alteración de pares craneales, con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo y lesiones de sustancia gris en la resonancia magnética, con detección de EV D68 en aspirado nasofaríngeo y/o líquido cefalorraquídeo en algunos pacientes. En 2016 tuvo lugar en España un brote de EV con afectación neurológica, algunos casos asociados a EV D68 pero en su mayoría por EV 71, con más de 100 casos de encefalitis y encefalomielitis (262).

CORONAVIRUS

CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

El hCoV es un virus ARN de tamaño medio con envuelta, que pertenece a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirus* (figura 24). La subfamilia *Coronavirus* se clasifica en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta. Los hCoV forman parte de los alfa coronavirus (hCoV-229E y hCoV-NL63) y beta coronavirus (hCoV-HKU1, hCoV-OC43, coronavirus del síndrome respiratorio Medio Este -MERS-CoV- y el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave -SARS-CoV-) (271,272).



EPIDEMIOLOGÍA

Los hCoV tienen una distribución mundial, y, aunque suelen producir infecciones en invierno en climas templados, pueden cursar en brotes en primavera y otoño (274). Se transmiten por contacto directo con secreciones o con gotas aerosolizadas grandes (273). Los pacientes desarrollan inmunidad frente al virus tras la infección, pero esta no es duradera, por lo que las reinfecciones son frecuentes. Son frecuentes las coinfecciones, especialmente en los niños (273). El hCoV afecta a todos los grupos de edad, con mayor afectación en pacientes de edades extremas y en inmunodeprimidos (274,275).

CLÍNICA

Producen principalmente clínica respiratoria. hCoV-229E y hCoV-OC43 producen infecciones respiratorias superiores de curso leve y autolimitado, similarmente al RV (273). Se han asociado a otitis media aguda en niños secundaria a infección respiratoria superior (276).

COINFECCIONES VIRALES

Desde la implantación de los métodos de diagnóstico molecular, fundamentalmente PCR, es frecuente la identificación simultánea de dos o más virus respiratorios. En la literatura existen múltiples estudios que analizan las coinfecciones entre los principales virus implicados en la bronquiolitis aguda. Existen controversias acerca del pronóstico a corto plazo en los pacientes que presentan coinfección viral en el período agudo de bronquiolitis en relación con

la infección única, dado que algunos estudios sugieren que las coinfecciones resultan en infecciones más graves, mientras que otros afirman que no tienen influencia en el curso clínico (17,277–280).

Drews et al., (281) publicaron en 1997 una revisión realizada a partir de ocho estudios prospectivos de un hospital de EE. UU. llevados a cabo entre 1991 y 1995. Analizaron 1341 episodios de infección respiratoria en todos los grupos de edad y detectaron dos virus en el 5% de los casos (67/1341), siendo el 42% de los pacientes ≤ 4 años. Concluyeron que los pacientes con infección doble presentaban una tasa de hospitalización mayor que los pacientes con infección única (46,3% vs. 21,7%, $p < 0,01$). Sin embargo, los estudios analizados incluían poblaciones no homogéneas (niños y adultos con y sin comorbilidades) así como diferentes métodos diagnósticos empleados en el análisis de las muestras.

En 2014, Goka et al., (282) realizaron una revisión sistemática basada en 19 estudios a nivel mundial (la mayoría realizados en niños ≤ 6 años) para dilucidar si la coinfección viral implicaba una mayor gravedad del episodio respiratorio agudo. Concluyeron que no existía evidencia suficiente para afirmar que los episodios respiratorios asociados a detección viral doble o múltiple producen cuadros más graves en comparación con las infecciones simples. Igualmente, Asner et al., (283) tampoco encontraron diferencias en la gravedad de los cuadros clínicos producidos por coinfecciones virales frente a infecciones simples, tras realizar una revisión sistemática y un metaanálisis que incluyeron 21 estudios con 4280 pacientes (adultos y niños).

Costa et al., (284) estudiaron las infecciones respiratorias por RV en niños menores de cinco años. Analizaron muestras de aspirado nasofaríngeo en 434 niños con infección respiratoria y detectaron RV en 181 muestras (41,7%), siendo 107 infecciones sencillas y 74 coinfecciones, predominando la coinfección RV-VRS (43,2%). Describieron una mayor gravedad de la infección doble VRS-RV en comparación con la infección sencilla, precisando con mayor frecuencia hospitalización. Además, los pacientes con infección simple por RV eran más pequeños que los pacientes con coinfección RV-VRS y los pacientes con infección sencilla por VRS.

Yoshida et al., (285) realizaron un estudio prospectivo durante tres años en Vietnam. Analizaron 1992 episodios de infecciones respiratorias hospitalizadas (el 20% eran infecciones

respiratorias de vías inferiores), y realizaron PCR para 13 virus en aspirado nasofaríngeo. Los pacientes fueron comparados con controles sanos. Detectaron un patógeno viral en el 60,9% de los episodios de infección respiratoria, siendo el más frecuente el RV (24,2%) seguido del VRS (20,1%). De todos los episodios, hallaron coinfección viral en el 9,5%, siendo 174 (8,7%) infecciones dobles y 15 (0,8%) triples. Concluyeron que, el VRS en coinfección con RV, PIV3 y hMPV aumentaba el riesgo de desarrollar bronquiolitis.

Miller et al., (197) estudiaron las infecciones por RV en niños menores de cinco años ingresados por infección respiratoria o fiebre durante un período de dos años. Analizaron las muestras de aspirado nasofaríngeo de 1052 pacientes, y estas fueron positivas para RV en 167 (16%). Detectaron coinfección viral en el 15,6% (26/167) de los niños con infección por RV, principalmente con VRS, hMPV, FLU y PIV, sin encontrar diferencias en la gravedad del cuadro clínico (medido en necesidad de oxigenoterapia, duración del ingreso o necesidad de ingreso en UCI) en comparación con las infecciones simples.

Canducci et al., (286) realizaron un estudio prospectivo durante dos años en el que analizaron muestras respiratorias de 322 pacientes hospitalizados por infección respiratoria aguda en Italia. Del total de los 322 pacientes, solo 150 aspirados nasofaríngeos fueron positivos (46,6%) al menos para un virus, siendo el más frecuente el VRS (28%) seguido del de hMPV (14,3%). Detectaron coinfección viral en 21/150 muestras (14%), todas por dos virus salvo dos pacientes en los que se detectaron tres patógenos virales. Tras comparar la infección simple por VRS con el grupo de coinfección VRS-hMPV, objetivaron que el primer grupo presentaba mayor duración de ingreso y mayor hipoxemia.

Calvo et al., (5) realizaron un estudio prospectivo de tres años en niños menores de dos años ingresados por bronquiolitis aguda. Recogieron 318 episodios de bronquiolitis, obtuvieron 275 muestras con detección viral positiva (86,5%) y encontraron infección viral doble o múltiple en 79 pacientes (22,8%). El virus más prevalente fue el VRS (61,3%), pero en el 47% se objetivaron además otros virus. No encontraron diferencias clínicas entre los pacientes con infección sencilla y los pacientes con infección viral doble o múltiple, salvo la edad, siendo los pacientes con infección sencilla más pequeños (158 ± 176 días vs. 214 ± 186 días, $p = 0,017$). En otro estudio realizado por el mismo grupo entre 2005 y 2013 (75), se analizó una cohorte de 2525 niños menores de 14 años ingresados por infección respiratoria aguda. Analizaron 2993 episodios de infección respiratoria obteniendo 2312 (77%) muestras con

detección viral positiva, de las cuales el 66,5% fueron infecciones simples y el 35% infecciones dobles o múltiples. La coinfección más frecuente fue entre RV y VRS (120 episodios), seguida de VRS y HBoV (60 episodios), pero encontraron coinfecciones entre todos los virus. Compararon 599 infecciones simples por VRS con 120 coinfecciones VRS-RV y 510 infecciones simples por RV. Objetivaron que la edad media de los pacientes con coinfección VRS-RV era un año, mientras que los pacientes con infección sencilla por VRS eran más pequeños y las infecciones simples por RV ocurrían más frecuentemente en niños mayores de dos años. Además, las coinfecciones presentaban más fiebre e hipoxemia más prolongada. Objetivaron que el VRS por sí mismo implica una mayor gravedad en relación con la duración de la hipoxemia y la estancia media de ingreso, independientemente de si se presenta en monoinfección o en coinfección. También analizaron la infección doble VRS-HBoV. Compararon 599 infecciones simples por VRS con 60 coinfecciones VRS-HBoV y 81 infecciones simples por HBoV. Las coinfecciones presentaban con mayor frecuencia fiebre e hipoxemia, y los diagnósticos más frecuentes fueron las sibilancias recurrentes y la bronquiolitis. Concluyeron que las coinfecciones presentan más fiebre que las infecciones únicas, sin poder afirmar que estas aporten una mayor gravedad que las infecciones simples.

Semple et al., (224) estudiaron niños menores de dos años previamente sanos ingresados por bronquiolitis en Reino Unido en los meses de invierno entre 2001 y 2002. Analizaron 196 niños con bronquiolitis, de los cuales 25 precisaron ingreso en UCI. Detectaron VRS en 174 muestras (89%) y hMPV en 37 (19%). Encontraron coinfección por hMPV en el 10% (15/149) de los niños ingresados en planta de hospitalización por bronquiolitis con detección viral positiva para VRS, y hasta en el 72% (18/25) de los pacientes ingresados en UCI. Afirieron que la coinfección por VRS-hMPV implica mayor gravedad del episodio de bronquiolitis, confiriendo un riesgo de ingreso en UCI para ventilación mecánica hasta diez veces mayor (riesgo relativo -RR- 10,99, IC95% 5-24,1, $p < 0,001$).

Por su parte, Greensill et al., (223) analizaron 30 muestras respiratorias obtenidas de pacientes ingresados en UCI con diagnóstico de bronquiolitis grave intubados y conectados a ventilación mecánica, y los compararon con 30 controles de pacientes intubados por un cuadro clínico no infeccioso. Encontraron coinfección hMPV-VRS en el 70% de los pacientes con bronquiolitis grave VRS positiva que requirieron ingreso en UCI y ventilación mecánica, y correlacionaron la coinfección hMPV-VRS con la gravedad del cuadro.

Apenas hemos encontrado en la literatura estudios que analicen el pronóstico a medio plazo de los pacientes con un episodio de bronquiolitis con coinfección viral.

Amat et al., (287) objetivaron que el 47% de los pacientes con antecedente de bronquiolitis presentaba sibilancias recurrentes a los tres años, y además, afirmaron que la coinfección VRS-RV suponía un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sensibilización alérgica, concluyendo que la coinfección VRS-RV es un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes. Por su parte, Petrarca et al., (288) tras analizar 486 pacientes hospitalizados por bronquiolitis con detección viral positiva que fueron seguidos hasta los tres años, no encontraron diferencias clínicas significativas ni en el episodio agudo ni tampoco en la frecuencia de episodios de sibilancias recurrentes en el grupo de coinfección en comparación con la infección sencilla, concluyendo que las coinfecciones no suponen una mayor gravedad.

Aunque cada vez hay más trabajos que abordan el papel de las coinfecciones virales en las infecciones respiratorias en niños en edad escolar, no hemos encontrado estudios en la literatura médica que analicen el pronóstico a medio plazo en cuanto al desarrollo de sibilancias recurrentes y asma de los pacientes que presentaron coinfección viral en el episodio de bronquiolitis.

Por ello se plantea este estudio, cuyo objetivo principal es evaluar si los pacientes con infección múltiple en el episodio de bronquiolitis presentan, a medio plazo, mayor incidencia de sibilancias recurrentes y asma en comparación con los pacientes que presentaron infección viral única. Además, se intentará aportar información sobre si la coinfección en el episodio agudo de bronquiolitis implica una mayor gravedad en comparación con la infección única.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La bronquiolitis aguda es la infección respiratoria que con más frecuencia precisa hospitalización en lactantes, en especial aquellos casos asociados a infección por VRS (2). Es bien conocido que los lactantes que padecen bronquiolitis graves asociadas a infección por VRS, pero también a otros virus como RV y hMPV, tienen mayor riesgo de desarrollar asma en la infancia (199,214,289–291). Se conoce que un importante porcentaje de los episodios de bronquiolitis se asocia a coinfecciones de dos o más virus respiratorios (5,75), sin estar bien aclarado si la coinfección comporta una mayor gravedad del episodio agudo. No existen hasta la fecha, estudios que hayan valorado la evolución a medio-largo plazo en términos de desarrollo de sibilancias recurrentes o asma, de los pacientes que precisan hospitalización por una bronquiolitis con identificación viral múltiple.

El objetivo de este estudio es determinar si la coinfección viral en el episodio de bronquiolitis predispone a un mayor riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes y asma en la infancia en comparación con la infección viral por un único agente. Se estudiará asimismo si la coinfección en el episodio agudo de bronquiolitis determina una mayor gravedad en comparación con la mono infección.

OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La bronquiolitis con infección viral doble o múltiple se asocia con mayor frecuencia a sibilancias recurrentes y asma a los 6-9 años que la bronquiolitis con infección viral única.

OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar la frecuencia de sibilancias recurrentes y asma a los 6-9 años en los niños hospitalizados por bronquiolitis con infección viral doble o múltiple frente a los que presentaron infección viral sencilla.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar las características clínicas y epidemiológicas de los episodios de bronquiolitis graves asociados a infecciones virales únicas y múltiples en niños hospitalizados menores de dos años.
- Describir las características clínicas y epidemiológicas de los episodios de bronquiolitis graves asociados a coinfecciones virales en niños hospitalizados menores de dos años.
- Describir las características clínicas y epidemiológicas de los episodios de bronquiolitis graves asociados a infecciones virales simples en niños hospitalizados menores de dos años.

PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, de cohortes, longitudinal llevado a cabo en niños menores de dos años hospitalizados con el diagnóstico de bronquiolitis viral aguda, en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa desde septiembre de 2008 hasta agosto de 2011. Los pacientes fueron incluidos a su ingreso en un estudio prospectivo clínico-viroológico de las infecciones respiratorias graves en niños, que se lleva a cabo en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa en colaboración con el laboratorio de gripe y virus respiratorios del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda) desde 1995.

La inclusión de los pacientes para el presente estudio se llevó a cabo entre junio de 2017 y mayo de 2018.

La realización del estudio fue aprobada por el comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa (anexo 1). Se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores legales de todos los participantes previamente a su inclusión en el estudio (anexo 2).

POBLACIÓN DE ESTUDIO

El estudio ha sido realizado en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, Madrid. Según los datos del censo de 2019, el hospital atiende a una población aproximada de 192096 habitantes, de los que 30351 son menores de 15 años (15,8%). Cada año se atienden en el servicio de urgencias pediátricas entre 24000 y 25000 niños, de los cuales aproximadamente el 30% son menores de dos años con una tasa de ingreso alrededor del 4%. De todos los ingresos, las infecciones respiratorias constituyen un 48%, siendo la causa principal de hospitalización en niños menores de dos años.

Desde el año 1995, el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa realiza de forma prospectiva un estudio de determinación de virus respiratorios en aspirado nasofaríngeo a todos los niños ingresados por infección respiratoria, en colaboración con el laboratorio de gripe y virus respiratorios del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda), financiados por sucesivos proyectos del Fondo de

Investigaciones Sanitarias (PI95/0387, PI98/0310, PI06/0532, PS09/00246, MPY 1142/14). Ello ha permitido disponer de una base de datos con los datos clínicos y virológicos recogidos de forma prospectiva en todos los pacientes hospitalizados desde entonces, necesaria para realizar la selección de pacientes incluidos en el presente trabajo.

En el momento de la hospitalización por un episodio de bronquiolitis, si los padres o tutores aceptan participar en el estudio, se recogen datos clínico-epidemiológicos y una muestra de aspirado nasofaríngeo para identificación virológica por técnicas de diagnóstico molecular, que se envía al laboratorio de gripe y virus respiratorios del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III). Los pacientes estudiados en la presente tesis fueron seleccionados utilizando las bases de datos del estudio de etiología de infección respiratoria, incluyendo a aquellos pacientes hospitalizados por bronquiolitis viral aguda entre el 1 de septiembre de 2008 y el 31 de agosto de 2011, con edad actual entre 6 y 9 años.

La definición de bronquiolitis aguda empleada en la práctica clínica habitual en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa se basa en los criterios de McConnochie (10): primer episodio agudo de sibilancias espiratorias en el contexto de un cuadro catarral, con o sin distrés respiratorio, en pacientes menores de 24 meses. Los criterios de hospitalización son: dificultad respiratoria moderada o grave, taquipnea mantenida, pausas de apnea, rechazo de la alimentación, deshidratación, mal estado general, letargia e hipoxemia (con $\text{SatO}_2 < 92\%$). Los pacientes de riesgo (recién nacidos pretérmino, neonatos, inmunodeprimidos o con enfermedades crónicas) y menores de tres meses en los que no se puede asegurar un seguimiento adecuado de forma ambulatoria, son valorados individualmente, pero habitualmente son ingresados, aunque no cumplan los criterios clínicos anteriormente descritos.

SUJETOS DEL ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para la evaluación del objetivo principal, desarrollo de sibilancias recurrentes y asma a los 6-9 años en pacientes con ingreso por bronquiolitis asociada a coinfección viral vs. infección viral única, se incluyeron todos los niños con antecedente de ingreso por bronquiolitis en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa desde el 1 de septiembre de 2008

al 31 de agosto de 2011, con detección viral positiva, con una edad actual entre 6 y 9 años, cuyos padres o tutores aceptaron participar en el estudio. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos: niños con antecedente de bronquiolitis e infección viral única y niños con coinfección viral (dos o más virus identificados simultáneamente en la misma muestra).

Para la evaluación del objetivo secundario, comparar la gravedad del episodio agudo de bronquiolitis en los niños con coinfección viral frente a los niños en los que se detecta una infección viral única, se incluyeron todos los niños con antecedente de ingreso por bronquiolitis con detección viral positiva entre el 1 de marzo de 2008 y el 31 de diciembre de 2011, registrados en la base de datos y que ya habían dado previamente su consentimiento para participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se consideraron criterios de exclusión la presencia de enfermedad grave que impidiera llevar a cabo de forma adecuada las pruebas de función respiratoria, así como la negativa de los padres o tutores a participar en el estudio.

RECOGIDA DE DATOS

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Todos los datos se recogieron en un registro independiente de forma anónima siguiendo las recomendaciones del Reglamento Europeo General de Protección de Datos 2016/679 y en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos las recomendaciones internacionales recogidas en la Declaración de Helsinki y en sus revisiones posteriores.

RECOGIDA DE DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se contactó telefónicamente con los padres ofreciéndoles participar en el estudio. Se concertó una cita en la consulta con aquellos pacientes que decidieron participar, en la que, previa firma del consentimiento informado, el niño fue incluido en el estudio.

DATOS CLÍNICOS DURANTE EL INGRESO

Durante el ingreso por bronquiolitis, de manera habitual se registran de forma prospectiva los siguientes datos clínicos: edad cronológica al ingreso, prematuridad, diagnóstico clínico, SatO₂ mínima, necesidad de oxigenoterapia evaluada a través de la SatO₂, tipo y duración de la misma, necesidad de ventilación mecánica y su duración, fiebre (temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$), temperatura máxima alcanzada, duración de la fiebre, necesidad de ingreso en UCI, duración de la hospitalización, datos analíticos (solo en los casos en los que se considera indicado: leucocitos en sangre periférica, proteína C reactiva, procalcitonina), presencia de infiltrado/atelectasia en la radiografía de tórax y administración de antibióticos (anexo 3).

DATOS VIROLÓGICOS

También de forma sistemática, a los pacientes hospitalizados por una bronquiolitis en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa, se les recoge al ingreso una muestra de aspirado nasofaríngeo para estudio virológico que se mantiene en nevera hasta su transporte al laboratorio de gripe y virus respiratorios del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III). Las muestras son procesadas dentro de las 24 horas siguientes a la recogida. Tras la recepción de los aspirados nasofaríngeos, se realizan tres alícuotas y se almacenan a -70°C .

Se determinan mediante tres técnicas de PCR previamente validadas y publicadas (5,292,293), dieciséis virus respiratorios: FLU A, B y C, VRS A y B, hAdV, PIV 1 a 4, hCoV 229E y OC43, EV, RV, hMPV y HBoV. Se consideraron positivos únicamente aquellos resultados que fueron positivos en un segundo ensayo de PCR en una alícuota de la misma muestra.

DATOS CLÍNICOS DURANTE LA VISITA DE SEGUIMIENTO

Durante la visita de seguimiento se realizaron los siguientes procedimientos:

- Exploración física completa con antropometría
- Cuestionario clínico-epidemiológico diseñado al efecto (anexo 4) que recoge las siguientes variables:
 - Edad actual (años)

- Sexo (hombre/mujer)
- Fecha de ingreso
- Fecha de nacimiento
- Edad al ingreso (meses)
- Duración del ingreso (días)
- Hipoxemia ($\text{SatO}_2 < 92\%$) (sí/no)
- Duración de la oxigenoterapia (días)
- Fiebre (temperatura axilar $\geq 38^\circ \text{C}$) (sí/no)
- Necesidad de ingreso en UCI (sí/no)
- Infiltrado/atelectasia en la radiografía de tórax (sí/no)
- Coinfección viral (sí/no)
- Virus identificados
- Antibioterapia durante la bronquiolitis (sí/no)
- Antecedentes personales
 - Prematuridad (sí/no)
 - Displasia broncopulmonar (sí/no)
 - Necesidad de ventilación mecánica en el período neonatal (sí/no)
 - Dermatitis atópica (sí/no)
 - Rinitis alérgica (sí/no)
 - Alergia alimentaria (sí/no)
- Antecedentes familiares
 - Asma, alergia y atopia en familiares de primer grado (sí/no)
 - Hermanos menores de cinco años (sí/no)
 - Tabaquismo pasivo (sí/no)
 - Tabaquismo durante el embarazo (sí/no)
 - Tabaquismo pasivo durante el episodio de bronquiolitis (sí/no)
- Animales en el domicilio (sí/no)
- Asistencia a guardería (sí/no). Edad de inicio (meses)
- Lactancia materna (sí/no). Duración
- Profilaxis con vitamina D (sí/no). Duración

- Episodios de sibilancias diagnosticados por un médico (sí/no). Número al año.
Edad en el último episodio
 - Ingresos por episodios de sibilancias (sí/no). Número
 - Tratamiento de mantenimiento (sí/no)
 - Corticoides inhalados (sí/no). Duración
 - Corticoides inhalados + beta-2 agonistas de acción prolongada (sí/no).
Duración
 - Montelukast (sí/no). Duración
 - Otros (sí/no). Duración
 - Síntomas intercrisis (sí/no)
- Cuestionario validado ISAAC de síntomas de asma para niños de 6-7 años (294) (anexo 5).

El cuestionario ISAAC (anexo 5) ha sido traducido y ampliamente utilizado en estudios epidemiológicos para evaluar la prevalencia de asma, y su traducción al español está validada (294). Consta de ocho preguntas y recoge, además de si el paciente ha tenido asma alguna vez, si este ha presentado episodios de sibilancias en alguna ocasión. En caso afirmativo, recoge si los ha presentado en los últimos 12 meses y en qué número, si interfieren con el sueño, el ejercicio o el habla. Así mismo, encuesta sobre la existencia de tos seca durante la noche fuera del contexto de una infección respiratoria. De todas las preguntas, la número dos - "¿ha presentado su hijo sibilancias en el pecho en los últimos doce meses?"- es la que más se ha asociado con la presencia de asma actual, y es la que se ha tomado como referencia en el presente estudio para definir la presencia de asma actual en los pacientes.

DETERMINACIONES REALIZADAS

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

Se realizó un estudio de función respiratoria mediante espirometría forzada con el espirómetro Easy on-PC de la marca NDD (New Diagnostic Design). Las espirometrías se realizaron según las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía

Torácica (SEPAR) (295) tras comprobar que el paciente no presentaba broncoespasmo en el momento de realizarla ni había recibido tratamiento broncodilatador en las 24 horas previas.

Las espirometrías fueron realizadas por profesionales de enfermería de la consulta de neumología infantil, con adiestramiento específico en esta técnica, y valoradas por un pediatra experto en neumología infantil, que estableció su validez. En todos los pacientes se realizó una espirometría basal y una prueba broncodilatadora. En ambos casos se realizaron un mínimo de tres maniobras separadas por un minuto. El técnico responsable de la maniobra monitorizó que la misma fuera adecuada. Se utilizaron los siguientes criterios de aceptabilidad: comienzo rápido; maniobra de espiración continua sin artefactos o evidencia de tos en el primer segundo, con una duración mínima de tres segundos; adecuada morfología de la curva flujo-volumen; final de la maniobra sin fin abrupto o demasiado precoz (295).

Las maniobras se consideraron repetibles cuando la diferencia en FVC y FEV₁ entre dos de ellas era < 0,10 L o < 10%. De todas las maniobras válidas y sin artefactos, se seleccionaron los valores más elevados de FEV₁ y FVC.

En aquellas espirometrías válidas, se registraron los siguientes índices: FVC, FEV₁, relación FEV₁/FVC y el flujo espiratorio medio (MEF_{25-75%}).

Se compararon los valores obtenidos con los teóricos de referencia para la edad, sexo y talla de cada niño. El valor obtenido se expresó como % del valor teórico y se consideraron normales valores de FVC y FEV₁ ≥ 80% del valor teórico (295).

Los patrones de referencia empleados para establecer los valores teóricos fueron los de Zapletal (296). El MEF_{25-75%} es un indicador del estado de la pequeña vía aérea que presenta bastante variabilidad, por lo que hasta la fecha no hay valores teóricos aceptados de forma general en Pediatría (297).

Además, se incorporaron las recomendaciones publicadas en 2012 por la GLI, que consiste en una colaboración internacional de más de 40 países en la que se han incluido pruebas de función pulmonar de más de 90000 sujetos y que ha obtenido ecuaciones espirométricas estandarizadas, que pueden ser empleadas globalmente para personas de 3 a 95 años (154). GLI-2012 provee ecuaciones de regresión para el rango de edad de 3 a 95 años, y para diferentes grupos étnicos. Los resultados fueron expresados mediante z-scores, que ofrecen la oportunidad de interpretar los resultados de las pruebas independientemente de la

edad, talla, sexo y grupo étnico. Se consideraron normales los valores comprendidos entre la media y $\pm 1,64$ desviaciones estándar (DS).

Para la prueba broncodilatadora se administraron 400 mcg de salbutamol con cámara espaciadora en cuatro puff (100 mcg por puff) separados por 30 segundos. A los 15 minutos de la administración se repitieron las maniobras de la espirometría con los mismos criterios de calidad y repetibilidad comentados previamente. Se consideró la prueba broncodilatadora como positiva en caso de objetivarse reversibilidad en la obstrucción al flujo aéreo, definida como un cambio porcentual en el $FEV_1 \geq 12\%$ en relación con el valor basal.

DETERMINACIÓN DE FeNO

En nuestro estudio se realizó una determinación de FeNO con el aparato portátil NIOX VERO® (Aerocrine AB, Suecia) y se tomaron los valores de referencia para niños mayores de cuatro años (valores normales en niños sanos por debajo de 25 ppb) (298).

La medición de NO fue la primera técnica en realizarse -antes que la espirometría- y se instruyó a los pacientes para que evitaran realizar ejercicio físico tres horas antes de la prueba.

ESTUDIO DE SENSIBILIZACIÓN A NEUMOALERGENOS

Se realizó un estudio de sensibilización a neumoalergenos mediante pruebas cutáneas (prick test). Las pruebas cutáneas se realizaron tras comprobar que el paciente no había recibido antihistamínicos orales en la semana previa ni corticoides tópicos en la zona de prueba en los últimos 15 días, no presentaba dermatitis atópica activa, urticaria ni dermografismo.

Se empleó una batería de extractos alérgicos estandarizados de ALK-Abelló (ALK-Abelló S.A., Madrid, España), incluyendo *Dermatophagoides pteronyssimus*, *Dermatophagoides farinae*, *Alternaria tenuis*, mezcla de pólenes de gramíneas (*Dactylis glomerata*, *Festuca elatior*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*, *Phleum pratense*), plátano, olivo, plantago, cupressus, y epitelio de perro, gato y caballo.

Las pruebas cutáneas se realizaron según las indicaciones de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (156–158). Se utilizó solución salina 0,9% como control negativo e histamina 10 mg/ml como control positivo. Los extractos alérgicos y los controles se aplicaron sobre la superficie volar del antebrazo y se realizó el prick test con una lanceta de

ALK-Abelló de forma perpendicular a la piel, con una profundidad de 1 mm. Los resultados se leyeron a los 15 minutos, midiendo el diámetro del habón. Se consideró sensibilización a un extracto alergénico la presencia de un habón de diámetro medio ≥ 3 mm respecto al control negativo. Se consideraron pruebas no válidas aquellas en las que el control negativo dio un resultado positivo o la histamina un resultado negativo. Las pruebas cutáneas fueron realizadas por tres enfermeras con adiestramiento específico en esta técnica de la consulta de Pediatría y valoradas por un pediatra.

DEFINICIÓN DE VARIABLES DIAGNÓSTICAS

BRONQUIOLITIS

Primer episodio de dificultad respiratoria asociado a una infección respiratoria de vías altas en niños menores de 24 meses, o presencia de $\text{SatO}_2 < 95\%$ e hiperinsuflación en la radiografía de tórax en ausencia de broncoespasmo (10).

EPISODIOS DE SIBILANCIAS

Cualquier episodio de dificultad respiratoria con sibilancias, con o sin síntomas catarrales acompañantes, que haya sido diagnosticado por un médico y que haya precisado tratamiento broncodilatador.

SIBILANCIAS RECURRENTES

Presencia de al menos tres episodios de sibilancias (excluyendo el episodio de bronquiolitis).

ASMA ACTUAL

Presencia de sibilancias recurrentes con al menos un episodio de sibilancias en los últimos 12 meses previos a la realización del estudio. Se consideró asmático a todo paciente que respondió afirmativamente a la pregunta número dos del cuestionario ISAAC (anexo 5).

ANÁLISIS DE DATOS

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se calculó que eran necesarios 70 sujetos en el grupo de coinfecciones y 140 en grupo de infecciones sencillas para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el primer grupo se esperaba que fuera de 0,5, y para el segundo de 0,3.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables recogidas en cada grupo de pacientes. Las variables cuantitativas se expresaron utilizando media y DS o mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se han descrito utilizando frecuencias absolutas y relativas.

Posteriormente se compararon los diferentes grupos de pacientes en función de la presencia o ausencia de coinfección viral y de la presencia o ausencia de sibilancias recurrentes y asma. Para ello se utilizó, en las variables cualitativas, la prueba de Chi cuadrado, excepto en los casos con frecuencia esperada menor de cinco en al menos una casilla de las tablas de contingencia, en los que se empleó la prueba exacta de Fisher. También se calcularon los valores de OR con sus IC95%.

En el caso de las variables cuantitativas, una vez comprobada su normalidad, se compararon las medias utilizando la prueba de análisis de la varianza (ANOVA) cuando se trataba de comparaciones entre más de dos grupos, y la t de Student al comparar dos grupos. Previo a la T de Student se realizó la prueba de igualdad de varianzas de Levene.

Finalmente se utilizó regresión logística para analizar la asociación independiente entre los distintos factores de riesgo y el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma en el grupo de niños ingresados por bronquiolitis. Se incluyeron aquellas variables con $p < 0,1$ en los análisis bivariantes. La asociación de los distintos factores de riesgo con las sibilancias recurrentes y el asma se ha mostrado como OR ajustada con IC95%. Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ en pruebas de dos colas.

Para el análisis estadístico se ha empleado el programa SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos). La representación gráfica de los resultados se ha realizado mediante los paquetes gráficos de SPSS y de Microsoft Office Word y Power Point.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS PACIENTES INCLUIDOS

Se seleccionaron todos los pacientes ingresados con diagnóstico bronquiolitis y detección viral positiva en el período comprendido entre el 1 de septiembre de 2008 y el 31 de agosto de 2011, con edad actual de 6-9 años. Se intentó localizar al total de los 351 pacientes, de los cuales 244 aceptaron participar en el estudio. Una vez confirmada su aceptación, se realizó un cuestionario clínico-epidemiológico diseñado al efecto (anexo 4) y el cuestionario de síntomas de asma ISAAC para niños de 6-7 años (anexo 5). Del total de 244 pacientes, 63, aunque contestaron el cuestionario telefónico, no acudieron a la consulta de seguimiento, siendo la causa principal el cambio de domicilio. Fueron valorados en la consulta 181 pacientes. Se realizó espirometría en 177, siendo válidas 172. Se obtuvo determinación de FeNO en 167 pacientes y se realizó prick test en 172, siendo los principales motivos de no realización la mala técnica, la falta de colaboración del paciente o la negativa de los padres, principalmente para la realización del prick test. En la figura 25 se muestra el diagrama de flujo de los pacientes incluidos.

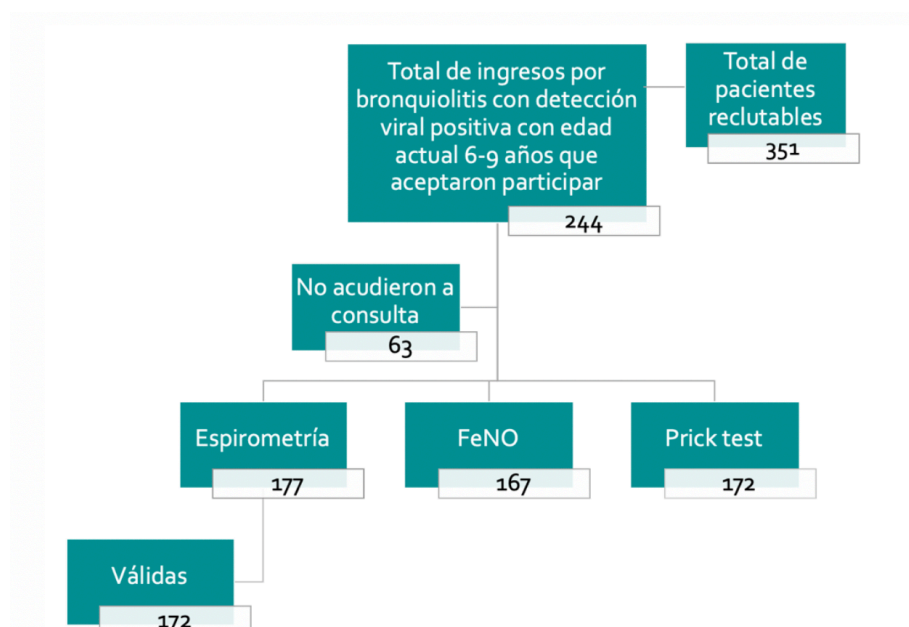


Figura 25. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio

DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE DE PACIENTES INGRESADOS POR BRONQUIOLITIS CON DETECCIÓN VIRAL POSITIVA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

La distribución por sexo en la cohorte fue 48% varones (116/244) vs. 52% mujeres (128/244) (figura 26). La edad media al ingreso fue 4,8 meses ($\pm 5,3$), mientras que la edad media en el momento de la consulta de seguimiento fue 7 años ($\pm 0,8$).

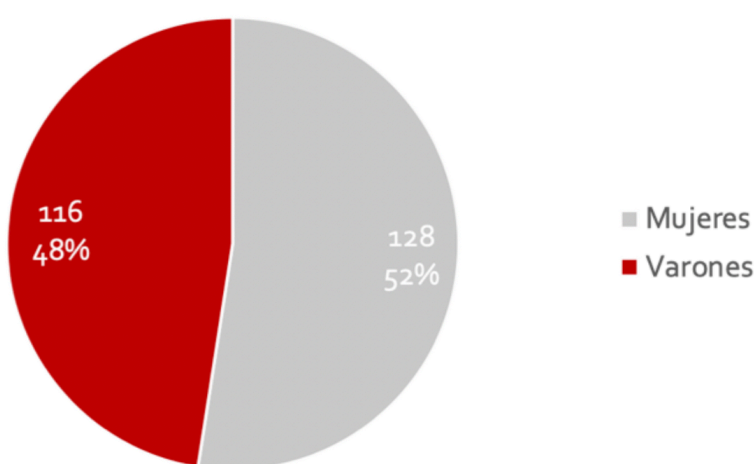


Figura 26. Distribución por sexo

ANTECEDENTES PERSONALES

El 12% de los pacientes fueron prematuros (29/244) (figura 27). Ocho pacientes (3%) precisaron intubación y ventilación mecánica al nacimiento y 22 (9%) presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). Dos pacientes (0,8%) desarrollaron displasia broncopulmonar.

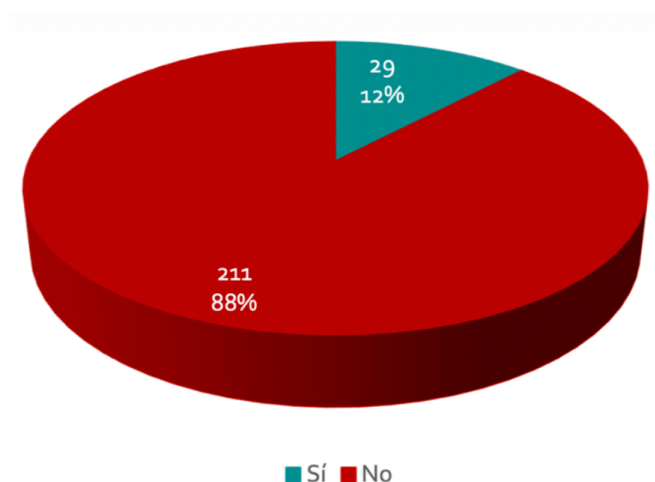


Figura 27. Antecedente de prematuridad

El 83% (203/244) de los niños recibió lactancia materna (figura 28). La duración media fue 8,3 meses ($\pm 9,1$). La duración de lactancia materna exclusiva fue 5,6 meses (± 9) y de lactancia mixta 2,8 meses (± 5).

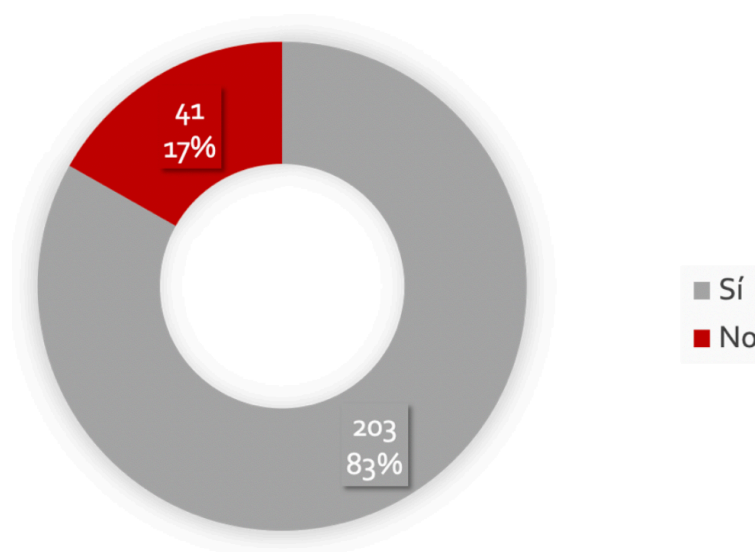


Figura 28. Alimentación con lactancia materna

El 97% (237/244) de los pacientes recibió profilaxis con vitamina D con una duración media de 11,9 meses ($\pm 1,8$).

El 67% (164/244) acudió a guardería, siendo la edad media de inicio de 12,9 meses ($\pm 7,7$) (figura 29).

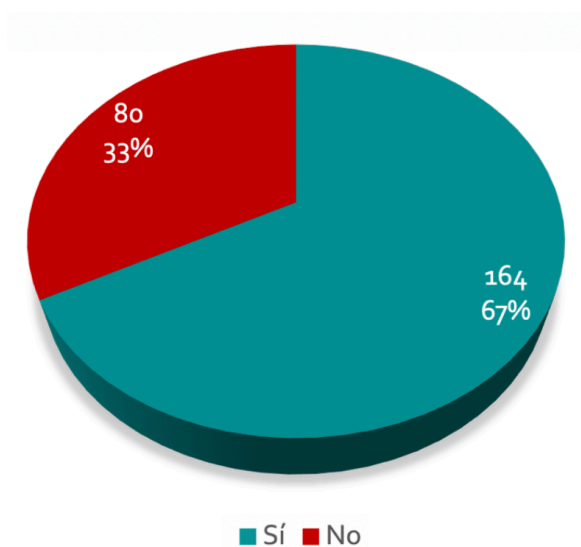


Figura 29. Asistencia a guardería

El 34% (82/244) tenía mascotas en domicilio (figura 30).

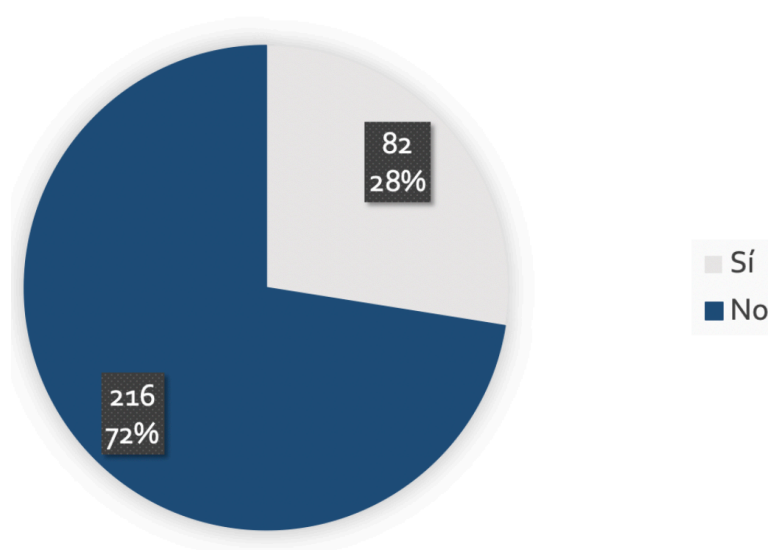
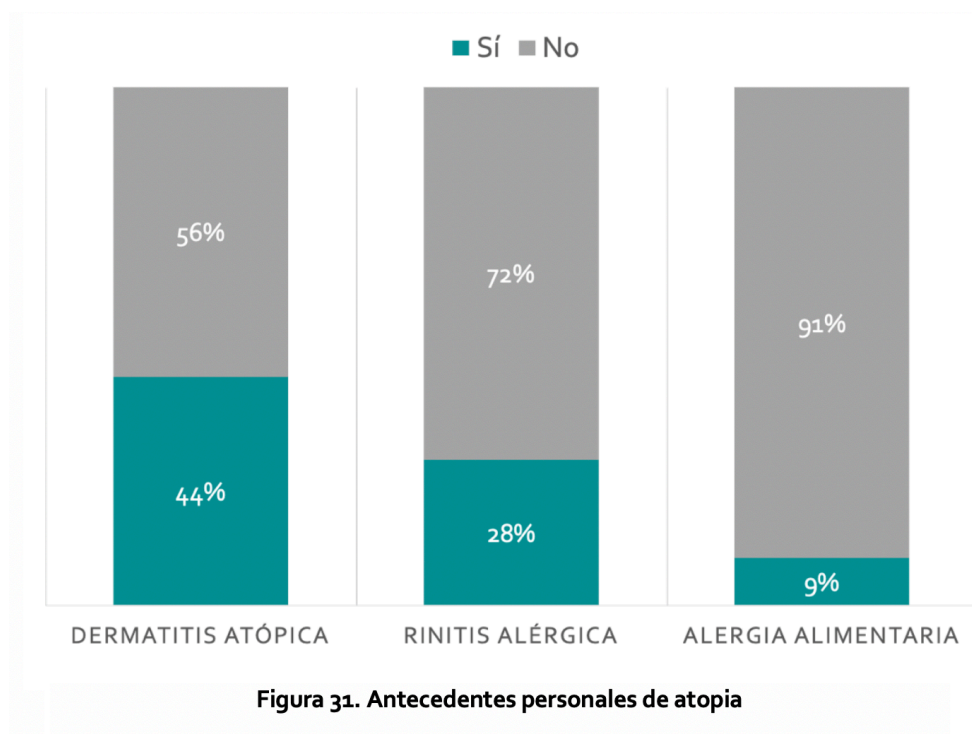


Figura 30. Mascotas en domicilio

El 59% (143/244) tenía hermanos menores de cinco años en el momento de la consulta de seguimiento.

En relación con los antecedentes personales de atopia, el 44% (108/244) de los pacientes tenía dermatitis atópica, el 28% (68/244) rinitis alérgica y el 9% (23/244) alergia alimentaria (figura 31).



ANTECEDENTES FAMILIARES

El 11% (28/244) tenía antecedente materno de asma, el 12% (30/244) paterno y el 14% (35/244) tenía hermanos asmáticos (figura 32).

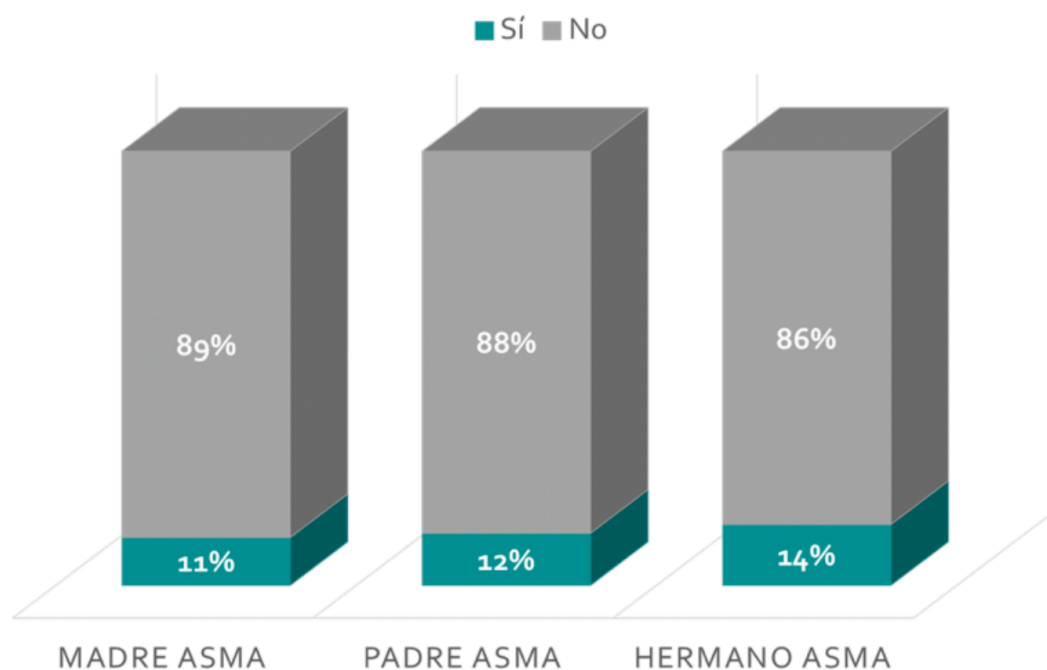


Figura 32. Antecedentes familiares de asma

En relación con los antecedentes familiares de atopia, el 24% (60/244), 22% (53/244) y 29% (71/244) de las madres, padres y hermanos lo eran, respectivamente (figura 33).

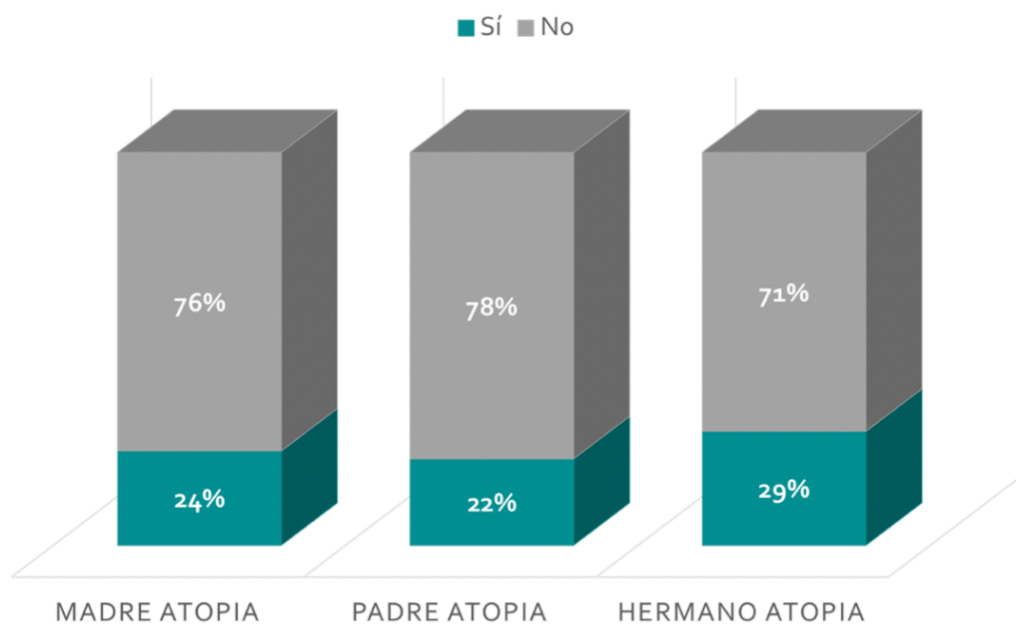


Figura 33. Antecedentes familiares de atopia

EXPOSICIÓN A TABAQUISMO PASIVO

La exposición a tabaquismo pasivo en términos generales fue del 48% (117/244). Se objetivó una tasa de tabaquismo ligeramente superior en los padres: 32% (79/244) vs. 24% (58/244). En cuanto al tabaquismo durante la gestación, la ratio de madres fumadoras fue casi una de cada cinco -18% (45/244)-. La exposición al humo del tabaco a la edad del episodio de bronquiolitis fue del 20% en el caso de las madres y del 35% en el caso de los padres (figura 34).

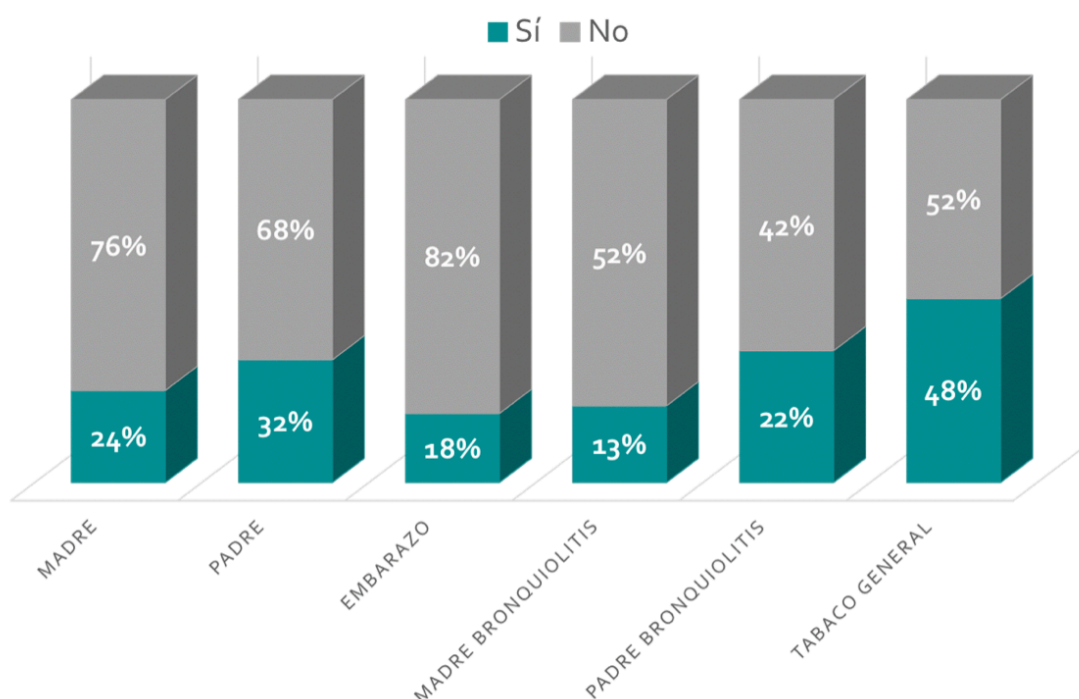


Figura 34. Exposición a tabaquismo pasivo

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL EPISODIO AGUDO

La duración media del ingreso fue 4,5 días ($\pm 2,8$). La mitad de los niños (122/244) presentaron fiebre (figura 35), siendo la media de temperatura máxima 38,7°C ($\pm 0,6$) y la duración media de la fiebre 2,7 días ($\pm 1,9$).

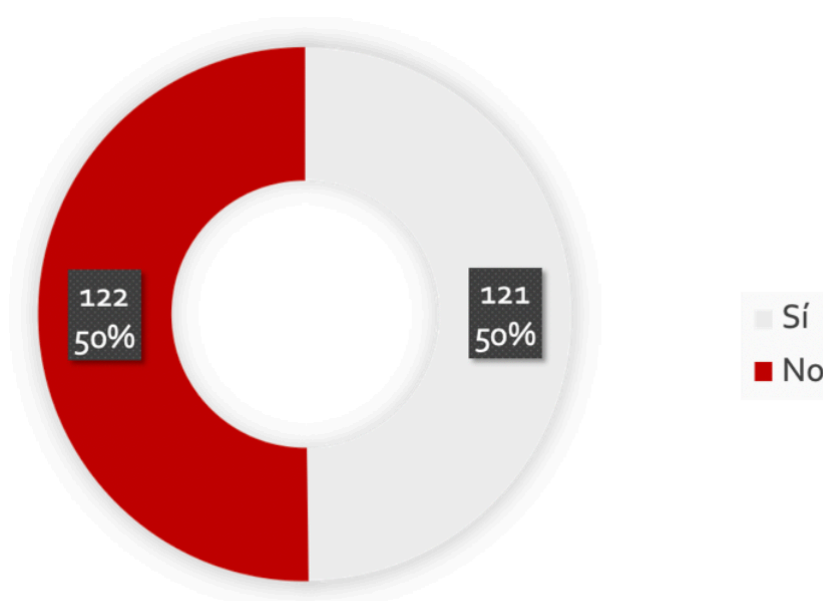


Figura 35. Incidencia de fiebre

El 60% (146/242) de los niños tenían una SatO_2 al ingreso inferior al 95% (figura 36), con una duración media de la hipoxemia de 3,4 días ($\pm 2,7$).

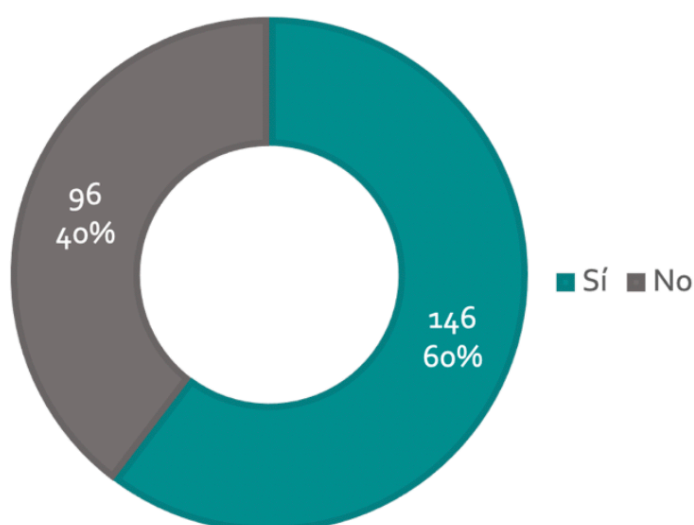
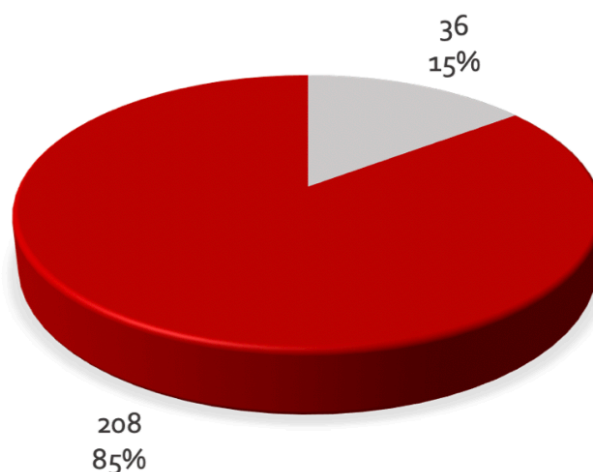
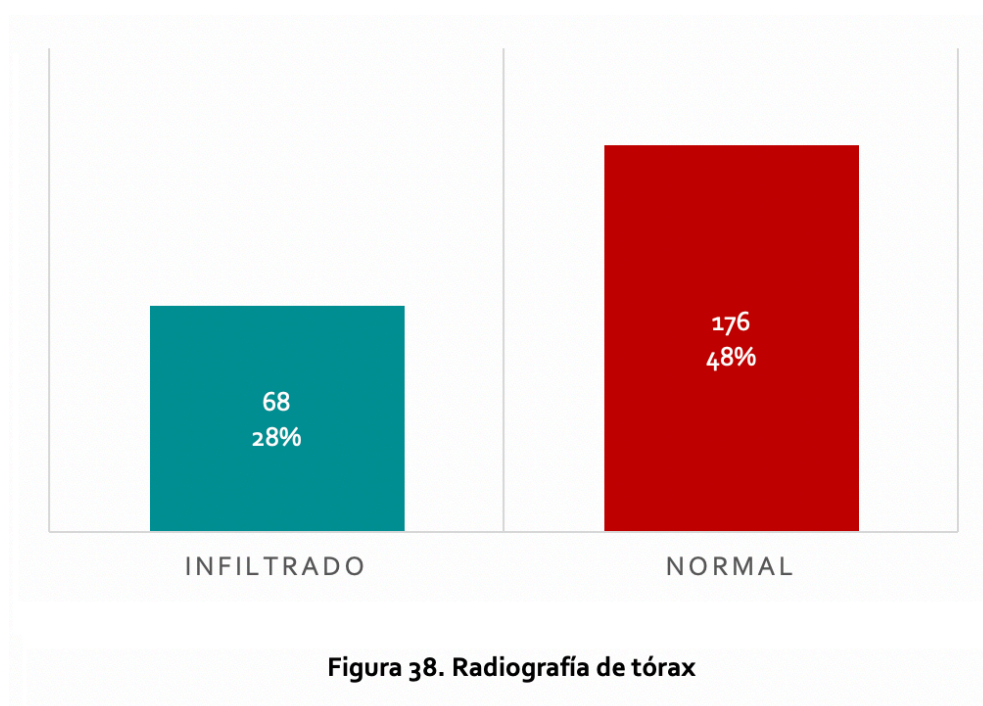


Figura 36. Pacientes con $\text{SatO}_2 < 95\%$ al ingreso

En cuanto a los reactantes de fase aguda, la cifra media de leucocitos en sangre y proteína C reactiva fueron 13957 céls/mcl (± 12591) y 25,2 mg/L ($\pm 30,1$), respectivamente. El 15% (36/244) de los pacientes recibió tratamiento antibiótico (figura 37).

**Figura 37. Antibioterapia**

Se realizó radiografía de tórax en 184 pacientes, objetivándose un infiltrado en el 28% (68/244) (figura 38).

**Figura 38. Radiografía de tórax**

El 4% (10/244) precisó ingreso en UCI (figura 39).

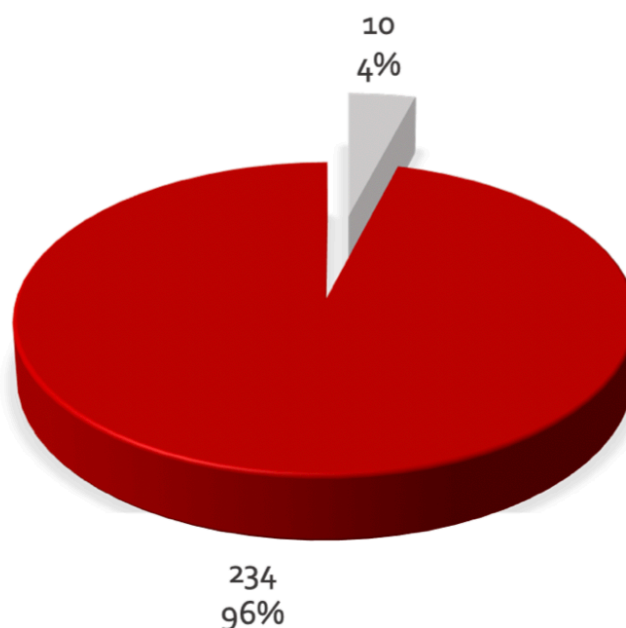


Figura 39. Ingreso en UCI

VIRUS IDENTIFICADOS EN EL EPISODIO AGUDO

El principal virus detectado fue el VRS -55% (133/244)-, seguido de RV -26% (63/244)-, como se muestra en la figura 40. En los casos de bronquiolitis VRS positiva, el serotipo más frecuentemente detectado fue el A, que se objetivó en un 35% de los casos (85/244). Se tiparon 10 RV (4%): el 2% (5/244) pertenecientes al serotipo A, el 1,6% (4/244) al C y el 0,4% (1/244) al serotipo B. Se objetivó hAdV en el 5% (11/244) y hMPV en el 7% (17/244). Se detectó un 4% de bronquiolitis asociada a FLU. La infección por PIV representó un 9% de los casos de bronquiolitis, siendo el principal serotipo identificado el 3, que supuso el 4,9% de los casos (12/244). Se objetivó una frecuencia de HBoV y de hCoV del 7% (17/244) y 2% (4/244), respectivamente.

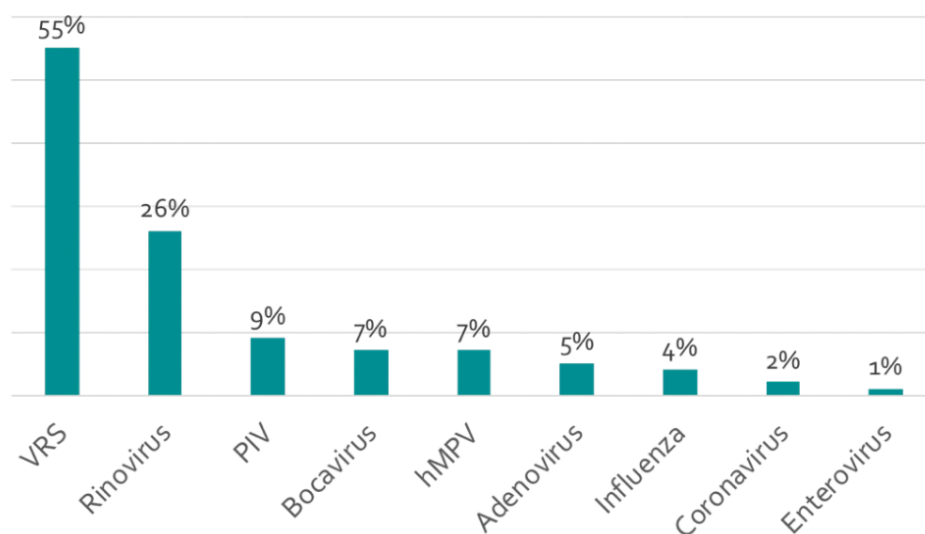
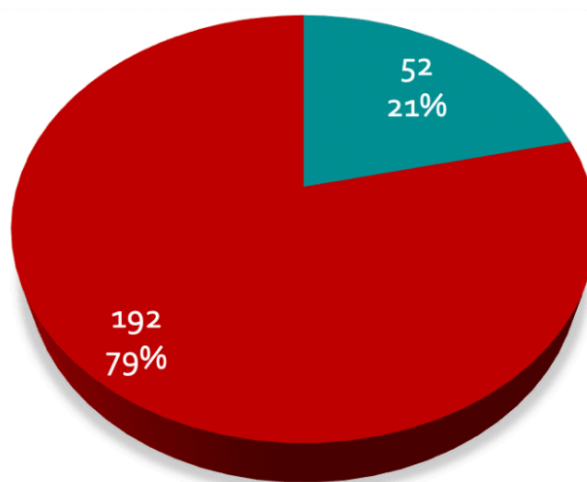


Figura 40. Detección viral

Se detectó coinfección viral en el 21% (52/244) de los pacientes de la cohorte (figura 41). Las coinfecciones más frecuentes fueron entre dos virus (18% -45/244-), seguido de la infección por tres virus (3% -6/244-), siendo las principales asociaciones VRS-RV que supusieron el 6% (15/244), seguido de VRS-HBoV que representaron el 3% (7/244).



■ Sí ■ No

Figura 41. Detección viral múltiple

ANÁLISIS BIVARIADO DE LA COHORTE COINFECCIÓN VS. INFECCIÓN SIMPLE

Se realizó un análisis bivariado para comparar las características clínicas y epidemiológicas en el episodio agudo entre el grupo de bronquiolitis con detección viral doble o múltiple y el grupo de bronquiolitis con detección viral simple.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexo entre el grupo de coinfección (55,8% varones vs. 44,2% mujeres) y el grupo de infección simple (45% varones vs. 54,5% mujeres) ($p = 0,191$). Tampoco se objetivaron diferencias en la edad durante el episodio de bronquiolitis ($163,5 \pm 124,9$ vs. $161,7 \pm 171,3$ días, $p = 0,942$) (tabla 10).

ANTECEDENTES PERSONALES

El porcentaje de prematuridad fue del 12% en ambos grupos ($p = 0,937$). El 3,8% precisó intubación y ventilación mecánica en el período neonatal en el grupo de coinfección frente al 3,2% del grupo de infección simple ($p = 0,686$). Tampoco en el uso de CPAP se observaron diferencias (10,6% en las infecciones simples vs. 3,8% en las coinfecciones, $p = 0,178$).

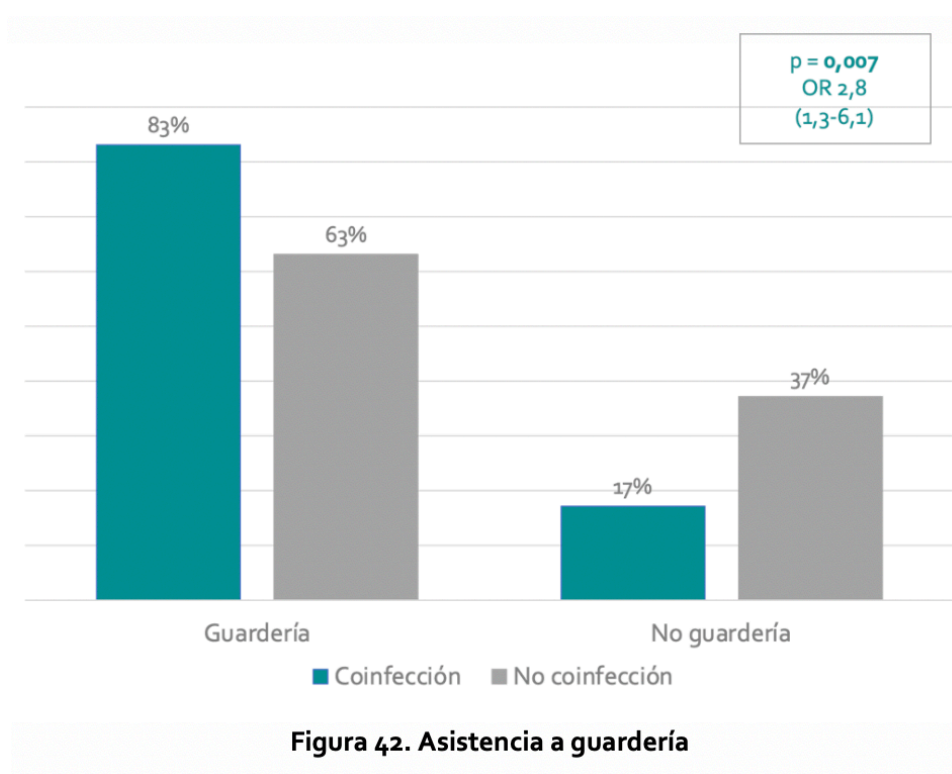
El 1,9% de las coinfecciones tenía antecedente de displasia broncopulmonar frente al 0,5% de las infecciones sencillas ($p = 0,382$) (tabla 10).

Tabla 10. Antecedentes personales

	COINFECCIÓN		NO COINFECCIÓN		p
SEXO	HOMBRES 55,8%	MUJERES 44,2%	HOMBRES 45,5%	MUJERES 54,5%	0,191
PREMATURIDAD	SÍ 11,8%	NO 88,2%	SÍ 12,2%	NO 87,8%	0,937
VENTILACIÓN MECÁNICA NEONATAL	SÍ 3,8%	NO 96,2%	SÍ 3,2%	NO 96,8%	0,686
CPAP NEONATAL	SÍ 3,8%	NO 96,2%	SÍ 10,6%	89,4%	0,178
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	SÍ 1,9%	NO 98,1%	SÍ 0,5%	NO 99,5%	0,382

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de alimentación con lactancia materna (82,7% en coinfecciones vs. 83,3% en infecciones simples, $p = 0,913$) ni en la administración de vitamina D durante el primer año de vida (98% en ambos grupos, $p = 1$) (tabla 11).

Asistir a guardería supuso un factor de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis con coinfección viral, alcanzando la significación estadística (83% vs. 63%, $p = 0,007$; OR 2,8, IC95% 1,3-6,1) (figura 42, tabla 11).



El 85% de los niños con bronquiolitis con coinfección viral tenía hermanos menores de cinco años frente al 80,1% de los niños con bronquiolitis asociada a un único virus ($p = 0,489$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de mascotas en el domicilio (40,4% en el grupo de infecciones dobles o múltiples vs. 31,8% en el grupo de infecciones simples, $p = 0,243$) (tabla 11).

Tabla 11. Antecedentes personales II

	COINFECCIÓN		NO COINFECCIÓN		p
LACTANCIA MATERNA	SÍ 82,7%	NO 17,3%	SÍ 83,3%	NO 16,7%	0,913
VITAMINA D	SÍ 98%	NO 2%	SÍ 97,9%	NO 2,1%	0,953
GUARDERÍA	SÍ 82,7%	NO 17,3%	SÍ 63%	NO 37%	0,007
MASCOTAS	SÍ 40,4%	NO 59,6%	SÍ 31,8%	NO 68,2%	0,243
HERMANOS <5 AÑOS	SÍ 85%	NO 15%	SÍ 80,1%	NO 19,9%	0,489

La frecuencia de dermatitis atópica fue similar en ambos grupos (46,4% en las infecciones simples vs. 36,5% en las coinfecciones, $p = 0,206$). Tampoco hubo diferencias significativas en la frecuencia de alergia alimentaria, presentando alergia en ambos grupos el 9,5% de los casos ($p = 0,958$). Sin embargo, sí se objetivó una frecuencia dos veces mayor de rinitis alérgica en el grupo de las infecciones simples (31,3% vs. 15,4%, $p = 0,024$; OR 0,4, IC95% 0,2-0,9) (figura 43 y tabla 12).

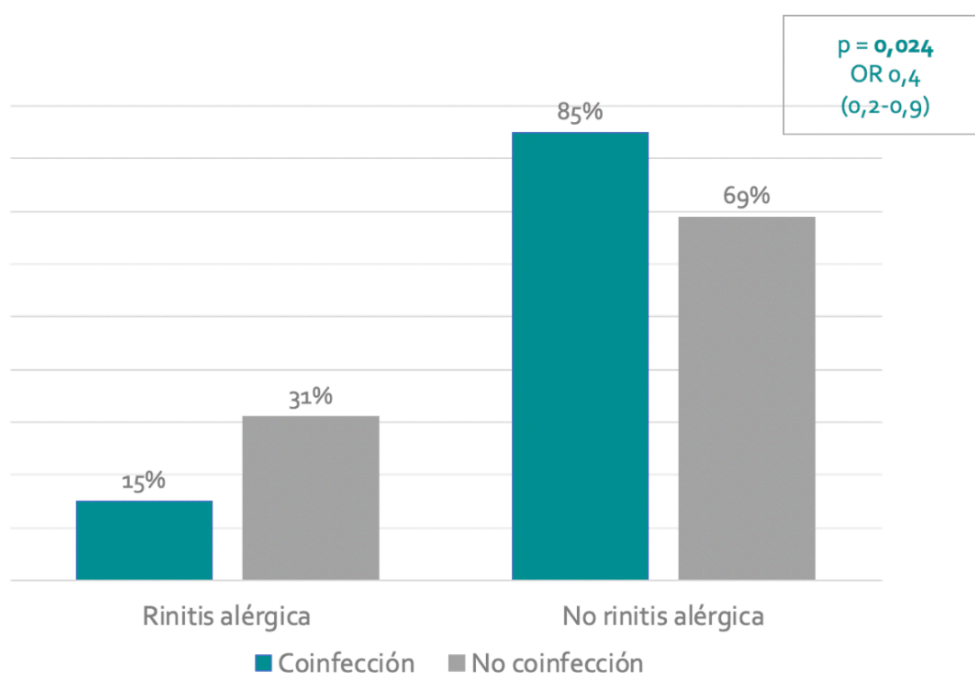


Figura 43. Rinitis alérgica

Tabla 12. Antecedentes personales III

	COINFECCIÓN		NO COINFECCIÓN		p
DERMATITIS ATÓPICA	SÍ 36,5%	NO 63,5%	SÍ 46,4%	NO 53,6%	0,206
ALERGIA ALIMENTARIA	SÍ 9,6%	NO 90,4%	SÍ 9,4%	NO 90,6%	0,958
RINITIS ALÉRGICA	SÍ 15,4%	NO 84,6%	SÍ 31,3%	NO 68,8%	0,024

ANTECEDENTES FAMILIARES

La frecuencia de madres asmáticas fue más de tres veces superior en la cohorte de infecciones simples (13,5% vs. 3,8%), alcanzando la significación estadística ($p = 0,05$; OR 0,3, IC95% 0,1-1,1) (figura 44). Sin embargo, el porcentaje de padres asmáticos fue similar en el grupo de las infecciones simples (13,5%) y en las coinfecciones (7,7%), ($p = 0,255$). Tampoco hubo diferencias en el antecedente de asma en los hermanos (15,4% en coinfecciones vs. 14,1% en infecciones simples, $p = 0,809$).

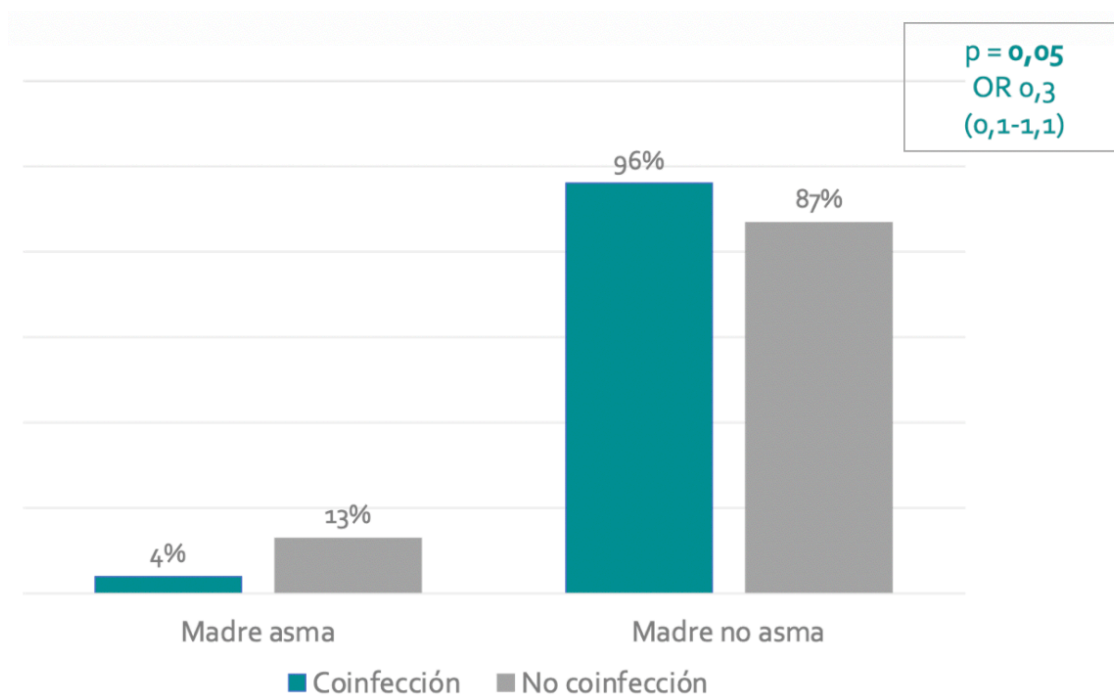


Figura 44. Antecedente materno de asma

En la cohorte de infección simple las madres presentaban atopia prácticamente con el doble de frecuencia, rozando la significación estadística (27,2% vs. 15,4%, $p = 0,07$; OR 0,5, IC95% 0,2-1,1) (figura 45). En cambio, no se encontraron diferencias en los antecedentes paternos de atopia (21,2% en coinfecciones vs. 21,9% en infecciones simples, $p = 0,911$) ni en los antecedentes de hermanos con atopia (28,8% en coinfecciones vs. 29,2% en infecciones únicas, $p = 0,964$). Los antecedentes familiares quedan recogidos en la tabla 13.

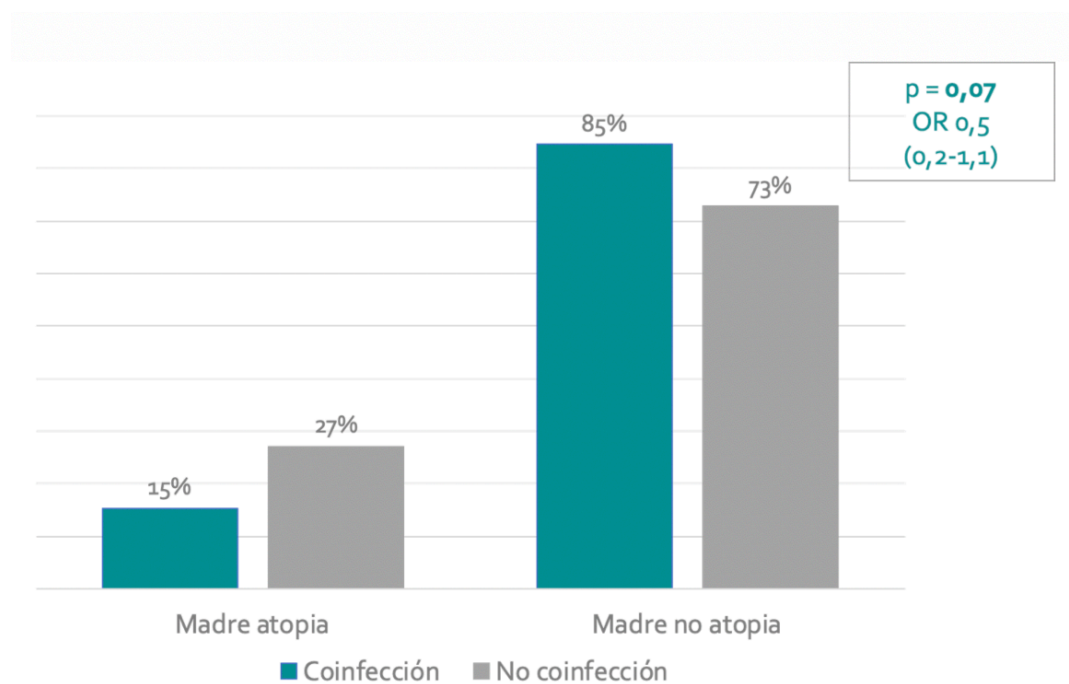


Figura 45. Antecedente materno de atopia

Tabla 13. Antecedentes familiares

	COINFECCIÓN		NO COINFECCIÓN		p
MADRE ASMA	SÍ 3,8%	NO 96,2%	SÍ 13,5%	NO 86,5%	0,05
PADRE ASMA	SÍ 7,7%	NO 92,3%	SÍ 13,5%	NO 86,5%	0,255
HERMANOS ASMA	SÍ 15,4%	NO 84,6%	SÍ 14,1%	NO 85,9%	0,809
MADRE ATOPIA	SÍ 15,4%	NO 84,6%	SÍ 27,2%	NO 72,8%	0,079
PADRE ATOPIA	SÍ 21,2%	NO 78,8%	SÍ 21,9%	NO 78,1%	0,911
HERMANOS ATOPIA	SÍ 28,8%	NO 71,2%	SÍ 29,2%	NO 70,8%	0,964

EXPOSICIÓN A TABAQUISMO PASIVO

El análisis bivariado no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la exposición al humo del tabaco. El tabaquismo pasivo fue, en términos generales, igual en ambos grupos (48%, $p = 0,981$). Así mismo, el porcentaje de madres fumadoras también fue similar en ambos grupos (26,9% en coinfecciones vs. 22,9% en infecciones simples, $p = 0,547$), como también la frecuencia de padres fumadores (34% en infecciones simples vs. 28,8% en coinfecciones, $p = 0,481$). El porcentaje de madres fumadoras durante la gestación fue igualmente similar en ambos grupos (17,3% en coinfecciones vs. 18,8% en infecciones simples, $p = 0,8$).

Con respecto a la exposición al humo del tabaco a la edad del episodio de bronquiolitis, fue similar en ambos grupos, tanto para el tabaquismo materno (20,6% en infecciones simples vs. 16,1% en coinfecciones, $p = 0,572$), como para el tabaquismo paterno (35,2% en infecciones simples vs. 32,3% en infecciones múltiples, $p = 0,758$) (tabla 14).

Tabla 14. Exposición a tabaquismo pasivo

	COINFECCIÓN		NO COINFECCIÓN		p
TABAQUISMO MADRE	SÍ 26,9%	NO 73,1%	SÍ 22,9%	NO 77,1%	0,547
TABAQUISMO PADRE	SÍ 28,8%	NO 71,2%	SÍ 34%	NO 66%	0,481
TABAQUISMO EMBARAZO	SÍ 17,3%	NO 82,7%	SÍ 18,8%	NO 81,2%	0,8
TABAQUISMO MATERNO BRONQUIOLITIS	SÍ 16,1%	NO 83,9%	SÍ 20,6%	NO 79,4%	0,572
TABAQUISMO PATERNO BRONQUIOLITIS	SÍ 32,3%	NO 67,7%	SÍ 35,2%	NO 64,8%	0,758
TABAQUISMO GENERAL	SÍ 48,1%	NO 51,9%	SÍ 47,9%	NO 52,1%	0,981

CARÁCTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL EPISODIO AGUDO

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las variables clínicas estudiadas durante episodio agudo.

El porcentaje de fiebre fue similar en ambas cohortes (57,7% en las coinfecciones vs. 47,6% en las infecciones simples, $p = 0,199$). Tampoco hubo diferencias en la cifra de temperatura máxima ($38,6 \pm 0,6$ en coinfecciones vs. $38,7 \pm 0,6$ en infecciones simples), ni en la duración media de la fiebre ($3,2 \pm 2,1$ vs. $2,6 \pm 1,9$ días).

Un 63,2% de pacientes con infección simple presentó $\text{SatO}_2 < 95\%$ al ingreso frente a un 50% en el grupo de coinfección ($p = 0,086$). La duración de la hipoxemia fue similar en ambos grupos ($3,7 \pm 2,7$ en infecciones múltiples vs. $3,3 \pm 2,7$ días en infecciones únicas) ($p = 0,507$).

El porcentaje de infiltrado en la radiografía de tórax fue similar en ambas cohortes (34,2% en coinfecciones vs. 37,7% en infecciones simples, $p = 0,690$). No se objetivaron diferencias entre ambas cohortes en los datos analíticos. La cifra media de leucocitos en sangre fue de $13638 \text{ céls/mcl} \pm 5656$ en el grupo de coinfecciones vs. $14038 \text{ céls/mcl} \pm 13840$ en el grupo

de infecciones simples, y, en cuanto al valor de la proteína C reactiva, la media en el grupo de coinfección fue de $22,8 \text{ mg/L} \pm 26,4$ vs. $25,9 \text{ mg/L} \pm 31,2$ en el grupo de infección simple.

No se encontraron diferencias en la prescripción de tratamiento antibiótico (19,2% de los pacientes con infección múltiple recibió antibioterapia frente al 13,5% de los pacientes con infección única, $p = 0,305$).

La duración del ingreso fue similar en ambas cohortes, con una media de $4,2 \text{ días} \pm 2,8$ en el grupo de infección múltiple y $4,5 \text{ días} \pm 2,8$ en las infecciones simples. Los datos clínicos del episodio agudo se recogen en la tabla 15.

Tabla 15. Variables clínicas y analíticas del episodio agudo

	COINFECCIÓN		NO COINFECCIÓN		p
FIEBRE $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	SÍ 57,7%	NO 42,3%	SÍ 47,6%	NO 52,4%	0,199
TEMPERATURA MÁXIMA	38,6 (0,6)		38,7 (0,6)		0,428
DURACIÓN DE LA FIEBRE	3,2 (2,1)		2,6 (1,9)		0,187
SatO ₂ < 95%	SÍ 50%	NO 50%	SÍ 63,2%	NO 36,8%	0,086
DURACIÓN DE LA HIPOXEMIA	3,7 (2,7)		3,3 (2,7)		0,507
RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	INFILTRADO 34,2%	NORMAL 65,8%	INFILTRADO 37,7%	NORMAL 62,3%	0,69
LEUCOCITOS	13638 (5656)		14038 (13840)		0,892
PROTEÍNA C REACTIVA	22,8 (26,4)		25,9 (31,2)		0,662
ANTIBIÓTICO	SÍ 19,2%	NO 80,8%	SÍ 13,5%	NO 86,5%	0,305
DURACIÓN DEL INGRESO	4,2 (2,8)		4,5 (2,8)		0,447

DESARROLLO DE SIBILANCIAS RECURRENTES Y DE ASMA A LOS 6-9 AÑOS EN AMBOS GRUPOS

Se realizó una comparación mediante análisis bivariado de ambos grupos para valorar la evolución respiratoria a medio plazo.

Se objetivó una frecuencia global de asma en toda la cohorte del 21%. Los pacientes con coinfección viral presentaban mayor riesgo de asma a los 6-9 años en comparación con los pacientes con bronquiolitis asociada a infección simple (31% vs. 18%, $p = 0,049$; OR 1,9, IC95% 1-3,9) (figura 46).

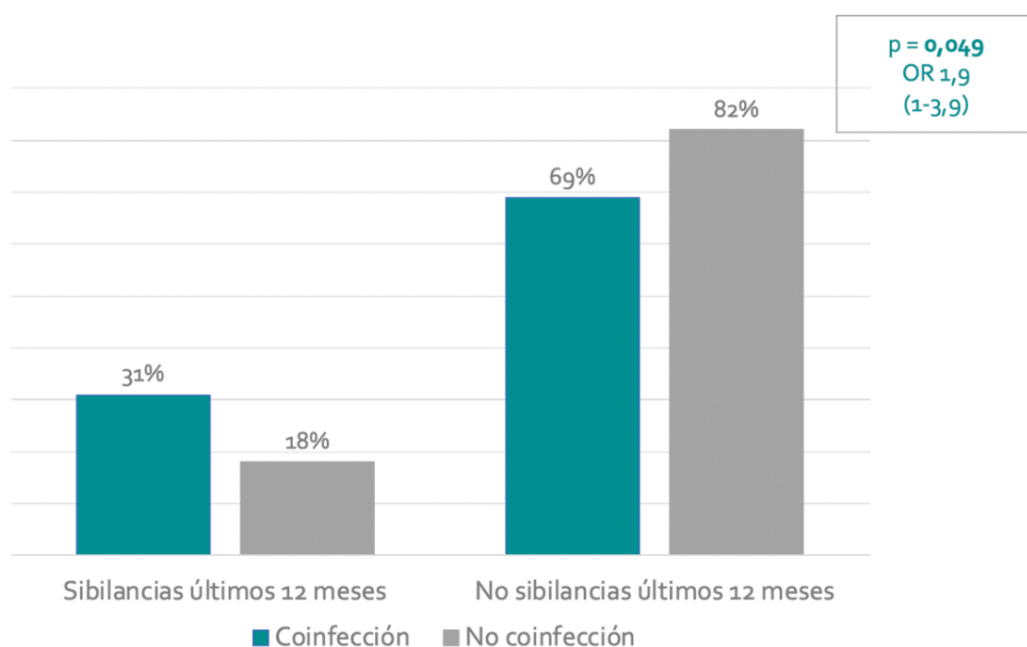


Figura 46. Frecuencia de asma a los 6-9 años

A pesar de que no se alcanzó la significación estadística, la cohorte de bronquiolitis con coinfección viral mostró tendencia a presentar con más frecuencia episodios de broncoespasmo (92,3% vs. 82,8%, $p = 0,09$). Entre los pacientes que sí desarrollaron sibilancias, no se observaron diferencias en cuanto al número de episodios en ambos grupos ($3,8 \pm 2,9$ el grupo de coinfecciones vs. $3 \pm 2,3$ el grupo de infecciones simples, $p = 0,113$).

La frecuencia de ingresos por asma fue similar en ambos grupos (28,8% en coinfecciones vs. 31,1% en infecciones simples, $p = 0,760$). Sin embargo, al analizar el número

de ingresos por asma, se objetivó que la cohorte de bronquiolitis con coinfección viral presentaba más del doble de ingresos en comparación con las infecciones simples, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($3,4 \pm 3,4$ vs. $1,4 \pm 1,6$, $p = 0,04$) (figura 47).

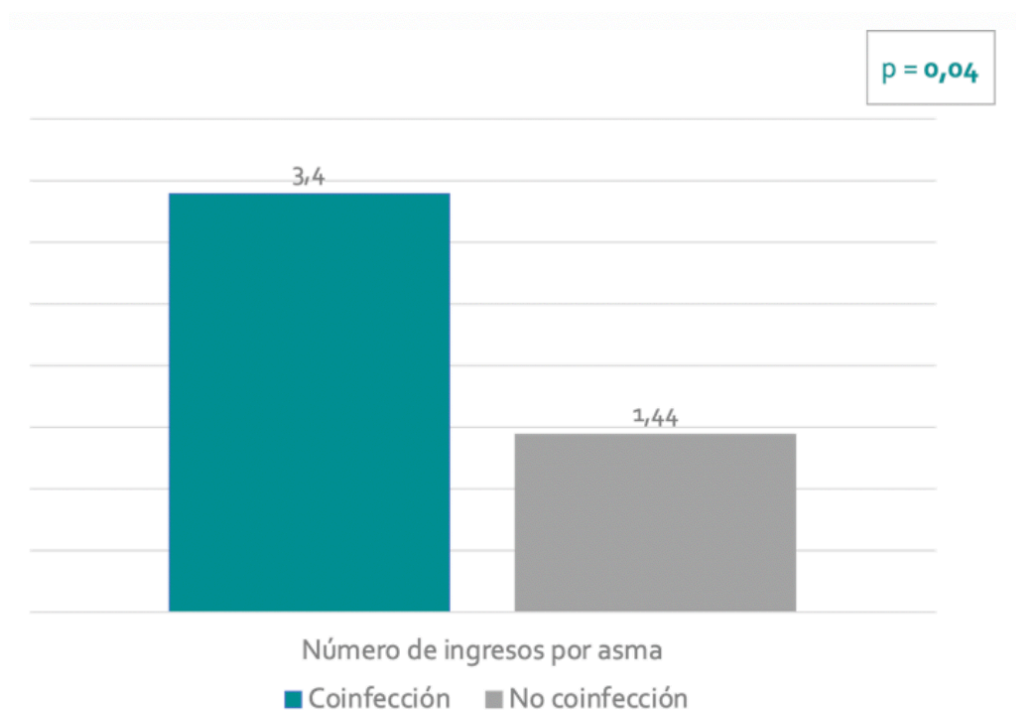


Figura 47. Número de ingresos por asma

Además, los pacientes con coinfección viral mostraron tendencia a presentar más síntomas intercrisis que los pacientes con infección simple, siendo la diferencia próxima a la significación ($11,4\%$ vs. 3% , $p = 0,06$) (figura 48, tabla 16).

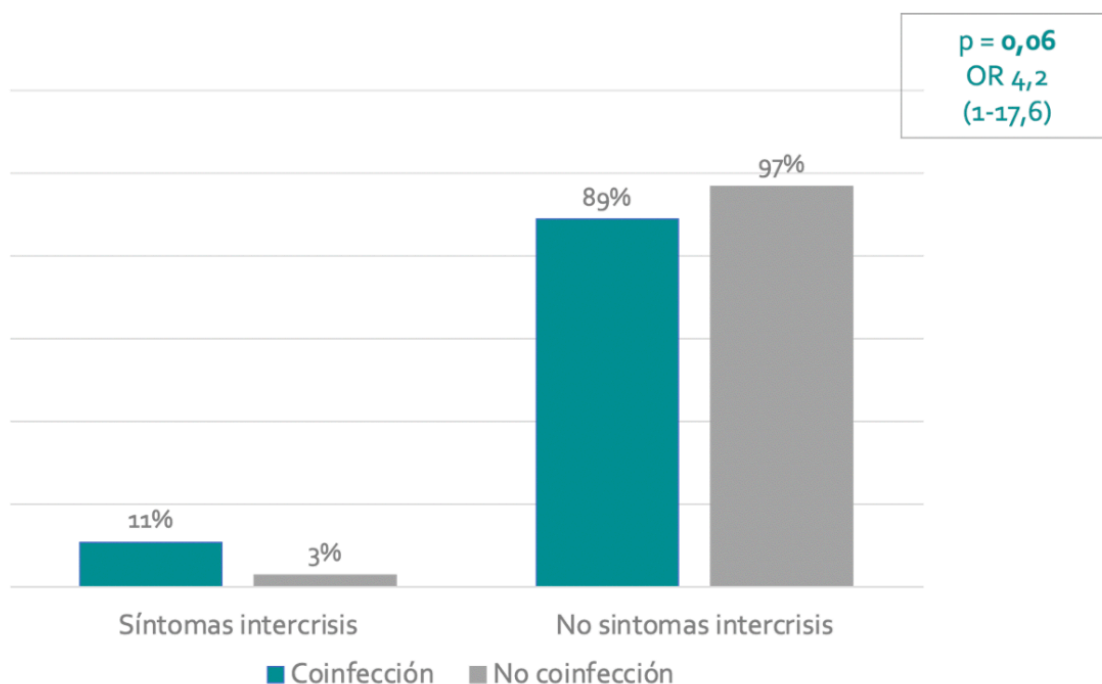


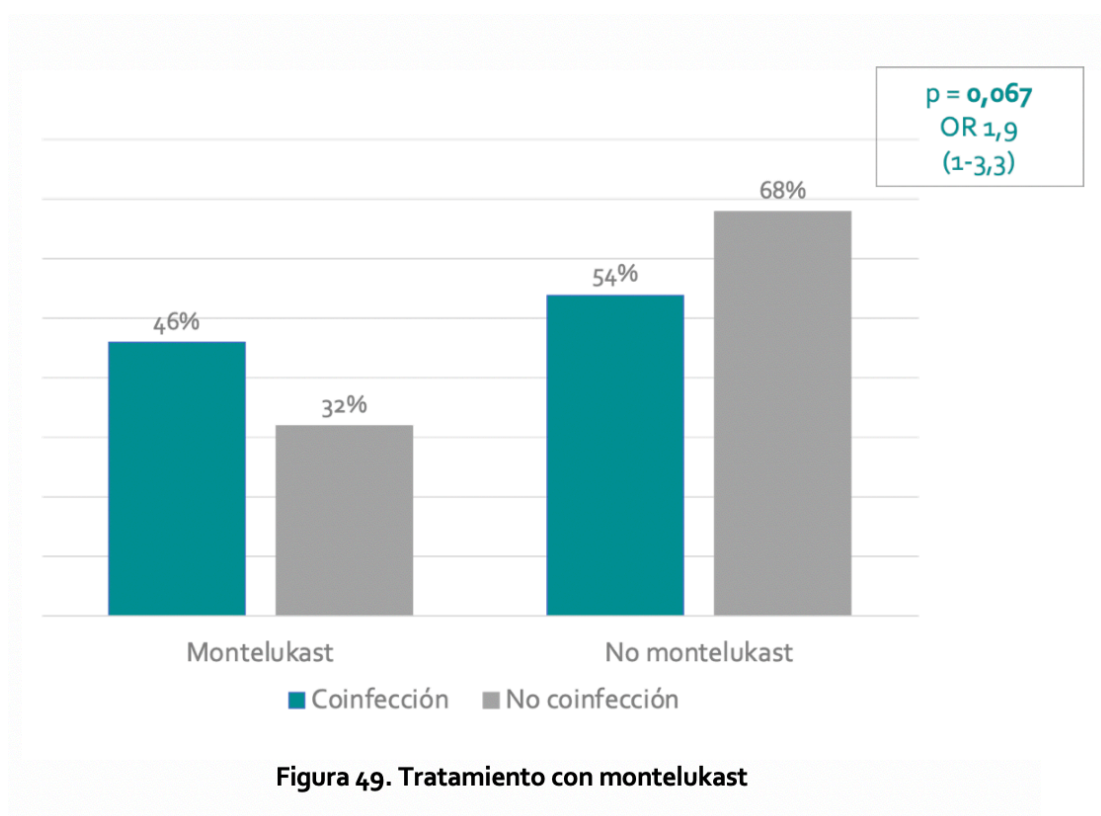
Figura 48. Síntomas intercrisis

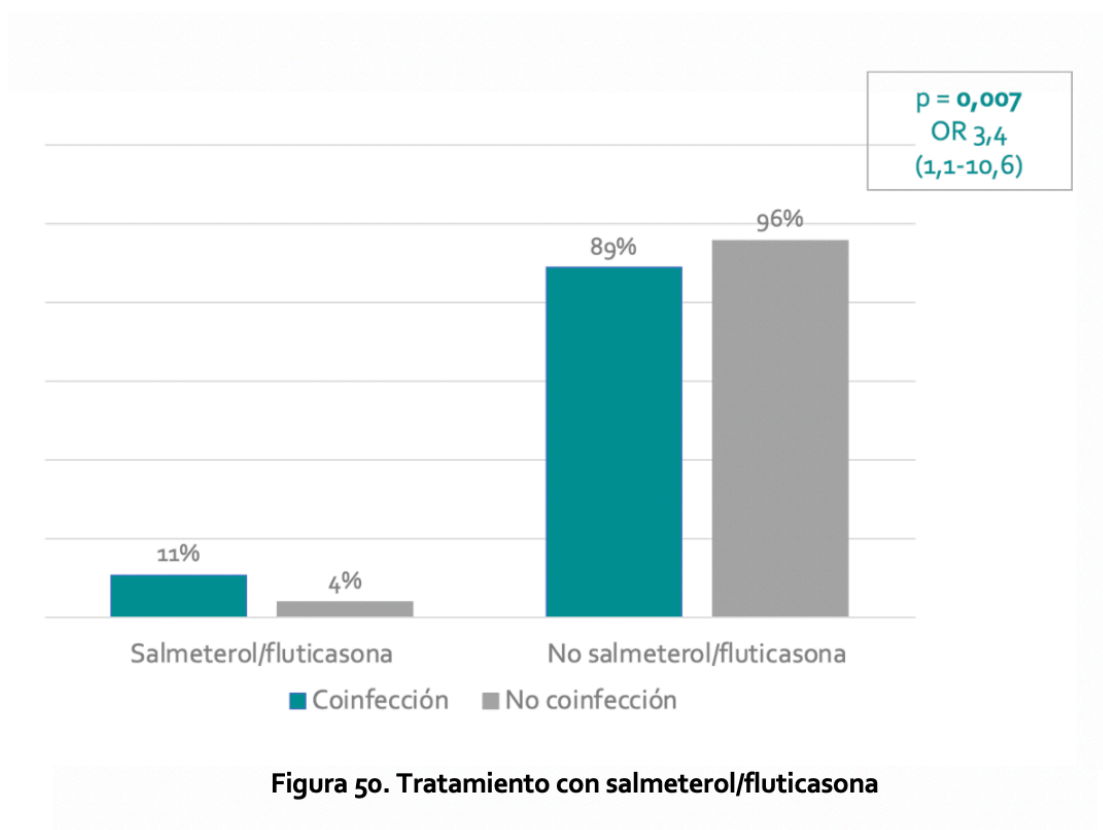
Tabla 16. Síntomas de asma

	COINFECCIÓN		NO COINFECCIÓN		p
EPISODIOS BRONCOESPASMO	SÍ 92,3%	NO 7,7%	SÍ 82,8%	NO 17,2%	0,09
Nº BRONCOESPASMOS/AÑO	3,8 (2,9)		3 (2,3)		0,113
INGRESOS ASMA	SÍ 28,8%	NO 71,2%	SÍ 31,1%	NO 68,9%	0,760
Nº INGRESOS POR ASMA	3,4 (3,4)		1,4 (1,6)		0,046
SÍNTOMAS INTERCRISIS	SÍ 11,4%	NO 88,6%	SÍ 3%	NO 97%	0,06

En ambos grupos se prescribió tratamiento de mantenimiento para el asma en una proporción similar (53,8% en el grupo de coinfección vs. 42,4% en el grupo de infección simple, $p = 0,141$).

El porcentaje de pacientes que había recibido tratamiento de mantenimiento con budesonida también fue similar en ambos grupos (30%, $p = 0,955$). En cambio, el grupo de bronquiolitis con coinfección mostró tendencia a recibir con más frecuencia tratamiento con montelukast (46,2% vs. 32,5%, $p = 0,06$) y, de forma significativa, más frecuencia de la combinación salmeterol/fluticasona (11,5% vs. 3,7%, $p = 0,03$; OR 3,4, IC95% 1,1-10,6) (figuras 49 y 50).





En referencia al cuestionario ISAAC recogido en la visita de seguimiento, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes en las preguntas 2 y 4. La pregunta 2 hace referencia a la presencia de sibilancias durante los últimos 12 meses, y esta fue respondida afirmativamente casi dos veces más en el grupo de coinfección (30,8% vs. 18,2%, $p = 0,049$; OR 1,9, IC95% 1-3,9), suponiendo una frecuencia de asma del 31% en el grupo de coinfección, como se ha referido previamente. La pregunta 4 recoge el número de despertares nocturnos por sibilancias durante los últimos 12 meses y, paradójicamente, fue superior en el grupo de infecciones simples ($1,4 \pm 0,7$ vs. $0,9 \pm 0,8$, $p = 0,030$). No se encontraron diferencias significativas en las respuestas al resto de las preguntas del cuestionario ISAAC (tabla 17).

Tabla 17. Cuestionario ISAAC

	COINFECCIÓN		NO COINFECCIÓN		p
ISAAC 1	SÍ 86,5%	NO 13,5%	SÍ 81,8%	NO 18,2%	0,419
ISAAC 2	SÍ 30,8%	NO 69,2%	SÍ 18,2%	NO 81,8%	0,049
ISAAC 3	2,2 (0,4)		2,1 (0,2)		0,211
ISAAC 4	0,9 (0,8)		1,4 (0,7)		0,030
ISAAC 5	SÍ 35,7%	NO 64,3%	SÍ 25,7%	NO 74,3%	0,484
ISAAC 6	SÍ 15,4%	NO 84,6%	SÍ 18,2%	NO 81,8%	0,633
ISAAC 7	SÍ 11,5%	NO 88,5%	SÍ 12,5%	NO 87,5%	0,851
ISAAC 8	SÍ 17,3%	NO 82,7%	SÍ 12%	NO 88%	0,313

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN PULMONAR

Se realizó espirometría a 177 niños, siendo 172 de ellas válidas. En 67 pacientes no se pudieron realizar por no conceder los padres autorización para ello, no poder acudir a la consulta en la fecha concertada o tratarse de niños que no colaboraban.

Ambos grupos presentaron valores normales de función pulmonar. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el valor del FEV₁ basal ($102,1 \pm 14,4$ en coinfecciones vs. $97,6 \pm 13,2$ en infecciones simples, $p = 0,06$), pero sí en el valor del z score ($0,1 \pm 1,1$ vs. $-0,3 \pm 1,1$, $p = 0,04$). Los resultados de la espirometría basal se encuentran detallados en la tabla 18.

Tabla 18. Espirometría basal

	COINFECCIÓN	NO COINFECCIÓN	p
FEV ₁ BASAL	102,2 (14,4)	97,6 (13,2)	0,066
FVC BASAL	98,2 (12,2)	96,6 (11,7)	0,456
FEV ₁ /FVC BASAL	104,3 (7,9)	101,9 (8,8)	0,148
MEF _{25-75%} BASAL	90,5 (23,1)	85,7 (25)	0,289
Z SCORE FEV ₁ BASAL	0,1 (1,1)	-0,3 (1,1)	0,04
Z SCORE FVC BASAL	0,12 (1)	-0,04 (0,9)	0,661
Z SCORE FEV ₁ /FVC BASAL	0,1(1,1)	-0,4 (1,2)	0,4
Z SCORE MEF _{25-75%} BASAL	-0,2 (1,1)	-0,5 (1,2)	0,108

No se encontraron diferencias en la proporción de pacientes con prueba broncodilatadora positiva entre ambos grupos (21,6% en las coinfecciones vs. 16,7% en las infecciones simples, $p = 0,520$) (tabla 20). Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el FEV₁, siendo superior en el grupo de coinfección ($107,2 \pm 14,1$ vs. $101,6 \pm 14,7$, $p = 0,043$). También se alcanzó la significación estadística en el cociente FEV₁/FVC ($106,5 \pm 5,4$ vs. $103,8 \pm 8,5$, $p = 0,02$) y en el MEF_{25-75%} ($103,4 \pm 20,9$ vs. $94,8 \pm 28,7$, $p = 0,048$), siendo ambos valores mayores en el grupo de coinfección. Los resultados de la espirometría post broncodilatador se encuentran detallados en la tabla 19.

Tabla 19. Espirometría post tratamiento broncodilatador

	COINFECCIÓN	NO COINFECCIÓN	p
FEV ₁ POST	107,2 (14,1)	101,6 (14,7)	0,043
FVC POST	100,6 (14,3)	97,9 (14)	0,306
FEV ₁ /FVC POST	106,5 (5,4)	103,8 (8,5)	0,02
MEF _{25-75%} POST	103,4 (20,9)	94,8 (28,7)	0,048
Z SCORE FEV ₁ POST	0,4 (1,2)	0,1 (1,2)	0,109
Z SCORE FVC POST	0,3 (1,2)	0,1 (1,1)	0,463
Z SCORE FEV ₁ /FVC POST	0,3 (1)	-0,1 (1,2)	0,1
Z SCORE MEF _{25-75%} POST	0,3 (1,1)	-0,1 (1,3)	0,089

DETERMINACIÓN DE FeNO

Se realizó determinación de FeNO a 167 niños. En 77 pacientes no se realizó por no conceder los padres la autorización para ello, no poder acudir a consulta en la fecha prevista o falta de colaboración del niño.

De las 167 determinaciones realizadas, en 21 (12,5%) los valores fueron > 25 ppb. No se encontraron diferencias significativas en la determinación de FeNO entre los niños con coinfección y los niños con infección simple, siendo este > 25 ppb en el 12,6% de las infecciones simples frente al 9,4% de las coinfecciones ($p = 0,768$) (tabla 20).

Las variables que se asociaron de manera significativa con niveles elevados (> 25 ppb) de FeNO fueron:

- Respuesta afirmativa a la pregunta 2 del cuestionario ISAAC ($p = 0,037$)
- Ingresos por sibilancias recurrentes ($p = 0,012$)
- Sensibilización alérgica ($p < 0,001$)
- Dermatitis atópica ($p = 0,038$)
- Rinitis alérgica ($p = 0,006$)

Ningún niño con asma, pero con pruebas alérgicas negativas, presentó niveles de FeNO > 25 ppb.

Al analizar mediante regresión logística las variables asociadas en el análisis bivariado con niveles de FeNO > 25 ppb, observamos que solo la sensibilización alérgica mantuvo asociación independiente con presentar niveles elevados de FeNO ($p < 0,001$; OR 11,5, IC95% 3,2-41,4).

SENSIBILIZACIÓN A NEUMOALERGENOS

Se realizaron pruebas cutáneas a 172 niños. En 72 pacientes no se realizaron por no conceder los padres la autorización para ello, no poder acudir a consulta en la fecha prevista o estar recibiendo tratamiento antihistamínico en el momento del estudio.

No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con pruebas cutáneas de alergia positivas en el grupo de coinfecciones frente al grupo de infecciones simples. El prick test fue positivo en el 86,6% de las coinfecciones, mientras que en las infecciones simples fue del 61,3% ($p = 0,428$) (tabla 20).

Tabla 20. Pruebas realizadas en la consulta de seguimiento

	COINFECCIÓN		NO COINFECCIÓN		p
PRUEBA BRONCODILATADORA POSITIVA	SÍ 78,4%	NO 21,6%	SÍ 83%	NO 17%	0,520
FeNO	>25 ppb 9,4%	<25 ppb 90,6%	>25 ppb 12,6%	<25 ppb 87,4%	0,768
PRICK TEST	SÍ 68,6%	NO 31,4%	SÍ 61,3%	NO 38,7%	0,428

Los resultados del análisis bivalente pusieron de manifiesto que, en la población estudiada, las variables asociadas con el desarrollo de asma a los 6-9 años fueron las siguientes:

- Antecedente de asma en la madre ($p = 0,05$)
- Rinitis alérgica ($p = 0,024$)
- Coinfección ($p = 0,049$)

- Asistencia a guardería ($p = 0,007$)

Además, se objetivó que los pacientes con antecedente de bronquiolitis grave con coinfección tienen más riesgo de desarrollar asma a los 6-9 años, y estos pacientes reciben tratamiento de mantenimiento antiasmático de un escalón superior y presentan mayor número de ingresos por broncoespasmo que los pacientes con infección única.

COMPARACIÓN, MEDIANTE ANÁLISIS MULTIVARIANTE, DE LA COHORTE COINFECCIÓN VS. INFECCIÓN SIMPLE EN CUANTO AL DESARROLLO DE ASMA A LOS 6-9 AÑOS

Se realizó un análisis de regresión logística con las variables resultantes del análisis bivariado para controlar los posibles factores de confusión y evaluar la asociación independiente de las variables asociadas de manera significativa con coinfección viral. Estas variables fueron: antecedente materno de asma y atopia, rinitis alérgica, asistencia a guardería, tratamiento con salmeterol/fluticasona, síntomas respiratorios en intercrisis y asma a los 6-9 años.

Tras el análisis multivariante, las variables rinitis alérgica, asistencia a guardería y asma a los 6-9 años mantuvieron su asociación independiente con el ingreso por bronquiolitis con coinfección viral. Se objetivó que presentar bronquiolitis con coinfección viral aumenta 2,7 veces la probabilidad de desarrollar asma a los 6-9 años ($p = 0,02$; OR 2,7; IC95% 1,2-6,8). El tratamiento con salmeterol/fluticasona se asoció con la coinfección viral, quedando muy cerca de la significación estadística ($p = 0,06$) (tabla 21).

Tabla 21. Variables asociadas de forma independiente con la hospitalización por bronquiolitis con coinfección viral

	p	OR	IC95%
RINITIS ALÉRGICA	0,006	0,3	0,1-0,7
GUARDERÍA	0,007	1,4	1,2-6,9
ASMA A LOS 6-9 AÑOS	0,02	2,7	1,2-6,3
SALMETEROL/FLUTICASONA	0,06	3,7	1-14,9

ANÁLISIS DE LA COHORTE DE PACIENTES QUE PRESENTARON EPISODIOS DE SIBILANCIAS RECURRENTES FRENTE A LOS QUE NO LOS PRESENTARON

Se realizó un análisis bivariado con el objetivo de estudiar qué variables se relacionaban con la aparición de sibilancias recurrentes tras un episodio de bronquiolitis grave.

Las únicas dos variables que se asociaron de forma significativa con el desarrollo de episodios de sibilancias fueron el antecedente materno de asma y atopía.

Los pacientes que presentaron episodios de sibilancias tenían con mayor frecuencia madres asmáticas (13,5%) que los pacientes que no presentaron sibilancias (0%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,011$; OR 1,2, IC95% 1,1-1,3). Así mismo, también tenían con mayor frecuencia madres con atopía (27,2% en la cohorte de sibilancias vs. 10,8% en la cohorte que no presentó episodios de sibilancias, $p = 0,033$; OR 3,1, IC95% 1-9).

Sin embargo, tras realizar el análisis multivariante, únicamente el antecedente de atopía en la madre se asoció de forma independiente con el desarrollo de sibilancias en la infancia ($p = 0,028$; OR 3,4, IC95% 1,1-10,1). La coinfección viral fue más frecuente que la infección única en los niños que desarrollaron sibilancias, aunque sin alcanzar significación estadística (tabla 22).

Tabla 22. Análisis multivariante de los factores de riesgo implicados en el desarrollo de sibilancias recurrentes

	p	OR	IC95%
MADRE ATOPIA	0,028	3,4	1,1-10,1
COINFECCIÓN	0,063	2,8	0,9-8,5

COMPARACIÓN DE LA COHORTE DE PACIENTES QUE DESARROLLARON ASMA A LOS 6-9 AÑOS VS. LOS PACIENTES QUE NO DESARROLLARON ASMA A LOS 6-9 AÑOS

Como se ha referido previamente, en nuestro estudio se ha definido la presencia de asma a los 6-9 años como la respuesta afirmativa a la pregunta 2 del cuestionario ISAAC (294).

Se realizó un análisis bivariado incluyendo las variables clínicas y epidemiológicas, comparando el grupo de pacientes que desarrolló asma a los 6-9 años frente al grupo de pacientes que no la desarrolló.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

No se encontraron diferencias en la distribución por sexo entre el grupo de pacientes asmáticos (56,9% varones vs. 43,1% mujeres) y no asmáticos (45,3% varones vs. 54,7% mujeres) ($p = 0,142$). Tampoco se objetivaron diferencias en la edad durante el episodio de bronquiolitis ($175,4 \pm 186,6$ vs. $158,5 \pm 155,6$ días, $p = 0,510$) (tabla 23).

ANTECEDENTES PERSONALES

Ambas cohortes fueron similares en la frecuencia de prematuridad y en la asistencia respiratoria en el período neonatal. Así mismo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en el desarrollo de displasia broncopulmonar (tabla 23).

Tabla 23. Antecedentes personales

	ASMA		NO ASMA		p
SEXO	HOMBRES 56,9%	MUJERES 43,1%	HOMBRES 45,3%	MUJERES 54,7%	0,142
PREMATURIDAD	SÍ 17,6%	NO 82,4%	SÍ 10,6%	NO 89,4%	0,170
VENTILACIÓN MECÁNICA NEONATAL	SÍ 2,2%	NO 97,8%	SÍ 1%	NO 99%	0,467
CPAP NEONATAL	SÍ 6,7%	NO 93,3%	SÍ 8,1%	NO 91,9%	1
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	SÍ 0%	NO 100%	SÍ 1%	NO 99%	1

Tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de alimentación con lactancia materna (84,3% en el grupo de pacientes asmáticos vs. 82,9% en el grupo de pacientes no asmáticos, $p = 0,810$) ni en la administración de vitamina D durante el primer año de vida (100% vs. 97,4%, $p = 0,587$) (tabla 24).

Ambas cohortes fueron similares también en las variables asistencia a guardería, mascotas en el domicilio y tener hermanos menores de cinco años (tabla 24).

Tabla 24. Antecedentes personales II

	ASMA		NO ASMA		p
LACTANCIA MATERNA	SÍ 84,3%	NO 15,7%	SÍ 82,9%	NO 17,1%	0,810
VITAMINA D	SÍ 100%	NO 0%	SÍ 97,4%	NO 2,6%	0,587
GUARDERÍA	SÍ 58,8%	NO 41,2%	SÍ 69,4%	NO 30,6%	0,151
MASCOTAS	SÍ 27,5%	NO 72,5%	SÍ 35,2%	NO 64,8%	0,295
HERMANOS <5 AÑOS	SÍ 80,5%	NO 19,5%	SÍ 81,5%	NO 18,5%	0,886

La frecuencia de dermatitis atópica fue significativamente superior en el grupo de pacientes asmáticos (64,7% en asmáticos vs. 38,9% en no asmáticos, $p = 0,001$; OR 2,9, IC95% 1,5-5,5). También estos pacientes presentaron con más frecuencia alergia alimentaria (19,6% en asmáticos vs. 6,7% en no asmáticos, $p = 0,012$; OR 3,4, IC95% 1,4-8,2) así como rinitis alérgica (51% en los pacientes que desarrollaron asma vs. 21,8% en los pacientes que no la desarrollaron, $p < 0,001$; OR 3,7, IC95% 1,9-7,1) (tabla 25).

Tabla 25. Antecedentes personales III

	ASMA		NO ASMA		p
DERMATITIS ATÓPICA	SÍ 64,7%	NO 35,3%	SÍ 38,9%	NO 61,1%	0,001
ALERGIA ALIMENTARIA	SÍ 19,6%	NO 80,4%	SÍ 6,7%	NO 93,3%	0,012
RINITIS ALÉRGICA	SÍ 51%	NO 49%	SÍ 21,8%	NO 78,2%	< 0,001

ANTECEDENTES FAMILIARES

La frecuencia de madres asmáticas fue superior en la cohorte de pacientes asmáticos (19,6% vs. 9,3%), alcanzando la significación estadística ($p = 0,04$; OR 2,4, IC95% 1-5,5). Sin embargo, el porcentaje de padres asmáticos fue similar en el grupo de pacientes asmáticos (19,6%) y en el grupo de pacientes no asmáticos (10,4%) ($p = 0,074$). Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en el antecedente de asma en los hermanos (17,6% en asmáticos vs. 13,5% en no asmáticos, $p = 0,449$).

Con respecto a los antecedentes familiares de atopia, ambas cohortes fueron similares, tal y como se muestra en la tabla 26.

Tabla 26. Antecedentes familiares

	ASMA		NO ASMA		p
MADRE ASMA	SÍ 19,6%	NO 80,4%	SÍ 9,3%	NO 90,7%	0,040
PADRE ASMA	SÍ 19,6%	NO 80,4%	SÍ 10,4%	NO 89,6%	0,074
HERMANOS ASMA	SÍ 17,6%	NO 82,4%	SÍ 13,5%	NO 86,5%	0,449
MADRE ATOPIA	SÍ 33,3%	NO 66,7%	SÍ 22,4%	NO 77,6%	0,107
PADRE ATOPIA	SÍ 23,5%	NO 76,5%	SÍ 21,2%	NO 78,8%	0,725
HERMANOS ATOPIA	SÍ 39,2%	NO 60,8%	SÍ 26,4%	NO 73,6%	0,074

EXPOSICIÓN A TABAQUISMO PASIVO

El análisis bivariado no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la exposición al humo del tabaco. El tabaquismo pasivo fue, en términos generales, igual en ambos grupos (51% en asmáticos vs. 47,1% en no asmáticos, $p = 0,624$). Así mismo, el porcentaje de madres fumadoras también fue similar en ambos grupos (31,4% en asmáticos vs. 21,8% en no asmáticos, $p = 0,152$), como también lo fue la frecuencia de padres fumadores (35,5% en asmáticos vs. 32,3% en no asmáticos, $p = 0,685$). El porcentaje de madres fumadoras durante la gestación fue igualmente similar en ambos grupos (19,6% en asmáticos vs. 18,2% en no asmáticos, $p = 0,822$).

Con respecto a la exposición al humo del tabaco a la edad del episodio de bronquiolitis, fue similar en ambos grupos, tanto para el tabaquismo materno (20,7% en asmáticos vs. 19,5% en no asmáticos, $p = 0,887$), como para el tabaquismo paterno (31% en asmáticos vs. 35,4% en no asmáticos, $p = 0,653$) (tabla 27).

Tabla 27. Antecedentes familiares de tabaquismo

	ASMA		NO ASMA		p
TABAQUISMO MADRE	SÍ 31,4%	NO 68,6%	SÍ 21,8%	NO 78,2%	0,152
TABAQUISMO PADRE	SÍ 35,5%	NO 64,7%	SÍ 32,3%	NO 67,7%	0,685
TABAQUISMO EMBARAZO	SÍ 19,6%	NO 80,4%	SÍ 18,2%	NO 81,8%	0,822
TABAQUISMO MATERNO BRONQUIOLITIS	SÍ 20,7%	NO 79,3%	SÍ 19,5%	NO 80,5%	0,887
TABAQUISMO PATERNO BRONQUIOLITIS	SÍ 31%	NO 69%	SÍ 35,4%	NO 64,6%	0,653
TABAQUISMO GENERAL	SÍ 51%	NO 49%	SÍ 47,1%	NO 52,9%	0,624

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL EPISODIO AGUDO

No se objetivaron diferencias significativas en ninguna de las variables clínicas estudiadas durante el episodio agudo y el desarrollo posterior de asma, salvo en la presencia de coinfección viral.

Un 60,8% de pacientes con asma presentó $\text{SatO}_2 < 95\%$ al ingreso frente a un 60,2% en el grupo de pacientes sin asma ($p = 0,941$). La duración de la hipoxemia fue similar en ambos grupos ($2,8 \pm 2,2$ en pacientes asmáticos vs. $3,5 \pm 2,8$ días en pacientes no asmáticos) ($p = 0,204$).

El porcentaje de infiltrado en la radiografía de tórax también fue similar en ambas cohortes (34,3% en asmáticos vs. 37,6% en no asmáticos, $p = 0,716$).

No se encontraron diferencias en la prescripción de tratamiento antibiótico (9,8% de los pacientes con asma recibió antibioterapia frente al 16,1% de los pacientes sin asma, $p = 0,262$).

La duración del ingreso fue similar en ambas cohortes, con una media de $4,1 \text{ días} \pm 2,5$ en el grupo de asma y $4,5 \text{ días} \pm 2,9$ en el grupo sin asma ($p = 0,354$).

Sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable coinfección viral, presentando los pacientes con coinfección viral el doble de probabilidad de desarrollar asma que los pacientes que presentaron infección única (31,4% vs. 18,7%, $p = 0,049$; OR 1,9, IC95% 1-3,9).

Los datos clínicos del episodio agudo se recogen en la tabla 28.

Tabla 28. Variables clínicas y analíticas del episodio agudo y desarrollo de asma a los 6-9 años

	ASMA		NO ASMA		p
SatO ₂ < 95%	SÍ 60,8%	NO 39,2%	SÍ 60,2%	NO 39,8%	0,941
DURACIÓN DE LA HIPOXEMIA	2,8 (2,2)		3,5 (2,8)		0,204
RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	INFILTRADO 34,3%	NORMAL 65,7%	INFILTRADO 37,6%	NORMAL 62,4%	0,716
ANTIBIÓTICO	SÍ 9,8%	NO 90,2%	SÍ 16,1%	NO 83,9%	0,262
DURACIÓN DEL INGRESO	4,1 (2,5)		4,5 (2,9)		0,354
COINFECCIÓN	SÍ 31,4%	NO 68,6%	SÍ 18,7%	NO 81,3%	0,049

Las variables resultantes del análisis bivariado se introdujeron en un modelo de regresión logística para determinar cuáles mantenían su asociación independiente con el desarrollo de asma a los 6-9 años. Se objetivó que, presentar cualquiera de las tres variables relacionadas con la atopia, se asociaba de forma independiente con el desarrollo de asma: rinitis alérgica ($p = 0,001$; OR 3,5, IC95% 1,7-7,2), alergia alimentaria ($p = 0,05$; OR 2,6, IC95% 1-6,8) y dermatitis atópica ($p = 0,017$; OR 2,3, IC95% 1,2-4,7). Además, presentar una bronquiolitis con coinfección viral también suponía un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma a los 6-9 años ($p = 0,004$; OR 3,2, IC95% 1,4-6,9). Sin embargo, la variable antecedente materno de asma, no mantuvo su asociación independiente con el desarrollo de asma (tabla 29).

Tabla 29. Análisis multivariante de los factores de riesgo implicados en el desarrollo de asma a los 6-9 años

	p	OR	IC95%
RINITIS ALÉRGICA	0,001	3,5	1,7-7,2
ALERGIA ALIMENTARIA	0,05	2,6	1-6,8
DERMATITIS ATÓPICA	0,017	2,3	1,2-4,7
COINFECCIÓN	0,004	3,2	1,4-6,9

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON RESPUESTAS AFIRMATIVAS VS. NEGATIVAS A LAS PREGUNTAS 1, 5, 6, 7 Y 8 DEL CUESTIONARIO ISAAC

Se realizó un análisis bivariado para analizar qué variables se asocian con las respuestas a las preguntas más relevantes del cuestionario ISAAC.

PREGUNTA 1: ¿ALGUNA VEZ HA TENIDO SU HIJO SILBIDOS O PITOS EN EL PECHO EN EL PASADO?

Se objetivó un predominio del sexo masculino entre los pacientes que respondieron afirmativamente a la pregunta 1 del cuestionario ISAAC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (50,7% de varones en el grupo de pacientes que habían presentado sibilancias alguna vez vs. 33,3% en el grupo que nunca había presentado sibilancias, $p = 0,04$; OR 2, IC95% 1-4,1).

También se encontraron diferencias significativas entre ambas cohortes (alguna vez sibilancias vs. nunca sibilancias) en la prescripción de tratamiento antibiótico durante el episodio de bronquiolitis (16,8% vs. 4,8%, $p = 0,05$; OR 4, IC95% 0,9-17,5) y en la presencia de rinitis alérgica (30,7% vs. 14,3%, $p = 0,031$; OR 2,7, IC95% 1,1-6,6).

En relación con los antecedentes familiares, los pacientes que habían presentado sibilancias alguna vez tenían con más frecuencia madres asmáticas (13,4% vs. 2,4%, $p = 0,05$; OR 6,3, IC95% 0,8-47,9), así como madres con atopia (27,4% vs. 11,9%, $p = 0,035$; OR 2,8, IC95% 1-7,5) y hermanos con atopia (31,7% vs. 16,7%, $p = 0,05$; OR 2,3, IC95% 1-5,5).

PREGUNTA 5: LOS SILBIDOS O PITOS EN EL PECHO, ¿HAN SIDO TAN IMPORTANTES COMO PARA QUE CADA DOS PALABRAS SEGUIDAS HAYA TENIDO QUE PARAR PARA RESPIRAR, EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES?

Entre las variables estudiadas, únicamente mostraron una asociación estadísticamente significativa con la gravedad de la crisis la presencia de alergia alimentaria (42,9% en los pacientes que presentaron dificultad para el habla durante la crisis vs. 8,6% en los pacientes que no tuvieron dificultad para el habla, $p = 0,011$; OR 8, IC95% 1,6-39,1) y la presencia de mascotas en el domicilio (50% en los pacientes que presentaron dificultad para el habla durante la crisis vs. 17,1% en los pacientes que no tuvieron dificultad para el habla, $p = 0,031$; OR 4,8, IC95% 1,2-18,9).

PREGUNTA 6: ¿ALGUNA VEZ HA TENIDO ASMA SU HIJO?

Entre las variables relacionadas con el episodio de bronquiolitis, únicamente la presencia de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ se asoció de forma significativa con una respuesta afirmativa a la pregunta 6 del cuestionario ISAAC (el 30,2% de los pacientes del grupo que afirmó haber presentado asma alguna vez tuvo fiebre vs. el 54% en los pacientes que afirmó que nunca había tenido asma, $p = 0,005$; OR 0,4, IC95% 0,2-0,7).

Todas las variables relacionadas con la atopia se asociaron con una respuesta afirmativa a la pregunta 6. El 60,5% de los pacientes que refirió haber presentado asma alguna vez tenía dermatitis atópica frente al 40,8% de los pacientes del grupo que negó haber presentado asma ($p = 0,018$; OR 2,2, IC95% 1,1-4,4). Así mismo, se objetivaron diferencias significativas entre ambas cohortes (alguna vez asma vs. nunca asma) en las variables alergia alimentaria (20,9% vs. 7%, $p = 0,009$; OR 3,5, IC95% 1,4-8,8) y rinitis alérgica (48,8% vs. 23,4%, $p = 0,001$; OR 3,1, IC95% 1,6-6,2).

En relación con los antecedentes familiares, en la cohorte que respondió haber presentado alguna vez asma, se objetivó una mayor frecuencia de asma en el padre (25,6% vs. 9,5%, $p = 0,008$; OR 3,3, IC95% 1,4-7,6) así como en los hermanos (25,6% vs. 11,9%, $p = 0,021$; OR 2,5, IC95% 1,1-5,7). Además, también el grupo que había presentado asma alguna vez tenía con más frecuencia antecedente paterno de atopía (32,6% vs. 19,4%, $p = 0,05$; OR 2, IC95% 1-4,2).

PREGUNTA 7: ¿HA NOTADO QUE SU HIJO TENGA PITOS AL RESPIRAR, DURANTE O DESPUÉS DE HACER EJERCICIO EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES?

Al igual que en la pregunta 6, la única variable que se asoció de forma estadísticamente significativa en el análisis bivalente entre las cohortes sibilancias vs. no sibilancias durante el ejercicio fue la presencia de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante el episodio de bronquiolitis. Así, el 53,1% de los pacientes que no refirió sibilancias con el ejercicio presentó fiebre vs. el 26,7% de los pacientes que sí lo hizo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,007$; OR 0,3, IC95% 0,1-0,8).

De forma similar a lo descrito en la pregunta 6, todas las variables relacionadas con la atopía se asociaron con una respuesta afirmativa a la pregunta 7. El 66,7% de los pacientes que refirió haber presentado sibilancias durante el ejercicio tenía dermatitis atópica frente al 41,1% de los pacientes del grupo que negó haber presentado sibilancias durante el ejercicio físico ($p = 0,008$; OR 2,9, IC95% 1,3-6,4). Así mismo, se objetivaron diferencias significativas entre ambas cohortes (sibilancias durante el ejercicio vs. no sibilancias durante el ejercicio) en las variables alergia alimentaria (23,3% vs. 7,5%, $p = 0,013$; OR 3,8, IC95% 1,4-10,1) y rinitis alérgica (50% vs. 24,8%, $p = 0,004$; OR 3, IC95% 1,4-6,6).

En relación con los antecedentes familiares, en la cohorte que respondió haber presentado sibilancias durante la realización de ejercicio físico, se objetivó una mayor frecuencia de asma tanto en la madre (30% en la cohorte que respondió afirmativamente vs. 8,9% en la cohorte que respondió de manera negativa, $p = 0,003$; OR 4,4, IC95% 1,8-10,9) como en el padre (30% vs. 9,8%, $p = 0,005$; OR 3,9, IC95% 1,6-9,7). El tabaquismo paterno fue significativamente mayor en el grupo que había referido sibilancias con el ejercicio físico (50% vs. 30,5%, $p = 0,033$; OR 2,3, IC95% 1,1-4,9).

PREGUNTA 8: ¿HA TENIDO SU HIJO TOS SECA POR LA NOCHE, QUE NO HAYA SIDO LA TOS DE UN RESFRIADO O INFECCIÓN DE PECHO, EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES?

Los pacientes que afirmaron haber presentado tos nocturna los últimos 12 meses habían presentado con menor frecuencia fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante el episodio de bronquiolitis, como se objetivó en otras preguntas, siendo la diferencia entre ambas cohortes (presencia vs. ausencia de tos seca nocturna) estadísticamente significativa (25% vs. 53,6%, $p = 0,003$; OR, 0,3, IC95% 0,1-0,7). Resultados similares se objetivaron en relación con la prescripción de antibiótico, que también había sido menor en los pacientes que afirmaron haber tenido síntomas nocturnos durante los últimos 12 meses (3,1% en la cohorte afirmativa vs. 16,5% en la cohorte negativa, $p = 0,05$; OR 0,2, IC95% 0,02-1,2).

El 62,5% de los pacientes que refirió haber presentado tos nocturna tenía dermatitis atópica frente al 41,5% de los pacientes del grupo que negó haber presentado tos nocturna durante los últimos 12 meses ($p = 0,026$; OR 2,3, IC95% 1,1-5). Así mismo, se objetivaron diferencias significativas entre ambas cohortes (tos nocturna vs. no tos nocturna) en la variable rinitis alérgica (59,4% vs. 23,1%, $p < 0,001$; OR 3,8, IC95% 4,9-10,5).

COMPARACIÓN DE LA COHORTE DE PACIENTES QUE PRECISARON INGRESOS POR EPISODIOS DE SIBILANCIAS FRENTE A LOS QUE NO LOS PRECISARON

Se realizó un análisis bivariado con el objetivo de estudiar las variables asociadas con la necesidad de ingreso por episodios de sibilancias en los pacientes con antecedente de bronquiolitis grave con detección viral positiva.

Únicamente se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que precisaron ingreso por sibilancias y los que no, en la variable rinitis alérgica, presentándola con más frecuencia los pacientes que requirieron ingreso hospitalario (36,5% vs. 23,8%, $p = 0,042$; OR 1,8, IC95% 1-3,3).

En cuanto a los antecedentes familiares, los pacientes que precisaron hospitalización por episodios de sibilancias tenían con mayor frecuencia antecedente paterno de asma (18,9%) en comparación con los pacientes que no precisaron ingreso por episodios de sibilancias (8,9%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,027$; OR 2,4, IC95% 1,1-5,2). Asimismo, también tenían con mayor frecuencia hermanos con antecedente de atopía (39,2% en la cohorte de ingreso por episodios de sibilancias vs. 24,4% en la cohorte que no precisó ingreso por episodios de sibilancias, $p = 0,019$; OR 1,9, IC95% 1,1-3,6).

También se encontraron diferencias significativas entre ambas cohortes (ingreso vs. no ingreso por episodios de sibilancias) en la exposición a tabaquismo pasivo en términos generales (57,5% en los pacientes que requirieron ingreso vs. 44,3% en los pacientes que no ingresaron, $p = 0,05$; OR 1,7, IC95% 1-2,9) y en el tabaquismo paterno (43,2% en los pacientes que requirieron ingreso vs. 28,7% en los pacientes que no ingresaron, $p = 0,027$; OR 1,9, IC95% 1,1-3,3).

Tras el análisis multivariante, el antecedente de asma paterna, atopía en los hermanos y tabaquismo pasivo, mantuvieron su asociación independiente con la necesidad de hospitalizaciones por episodios de sibilancias graves (tabla 30).

Tabla 30. Análisis multivariante de los factores de riesgo implicados en la necesidad de ingreso por episodios de sibilancias

	p	OR	IC95%
PADRE ASMA	0,012	2,8	1,3-6,4
HERMANOS ATOPIA	0,014	2,1	1,2-3,9
TABAQUISMO GENERAL	0,031	1,9	1,1-3,4

COMPARACIÓN DE LA COHORTE DE PACIENTES QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO ANTIASMÁTICO VS. LA COHORTE DE PACIENTES QUE NO PRECISÓ TRATAMIENTO

Se realizó un análisis bivariado con el objetivo de estudiar las variables asociadas con la prescripción de tratamiento de mantenimiento para el asma.

Se objetivó que, dentro de las variables relacionadas con los antecedentes personales de los pacientes, tanto la rinitis alérgica como la dermatitis atópica se asociaron con más frecuencia con la prescripción de tratamiento de mantenimiento para el asma. Así, el 40% de los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento tenían rinitis alérgica, frente al 17,2% de los pacientes del grupo que no recibió tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$; OR 3,3, IC95% 1,8-5,9). También los pacientes que precisaron tratamiento tenían dermatitis atópica con más frecuencia (54,1% vs. 35,8%, $p = 0,004$; OR 2,1, IC95% 1,3-3,5).

Entre las variables relacionadas con los antecedentes familiares del paciente, únicamente el antecedente materno de atopia se asoció de forma significativa con la necesidad de recibir tratamiento de mantenimiento para el asma (33% en el grupo de tratamiento de mantenimiento vs. 17,9% en el grupo sin tratamiento, $p = 0,007$; OR 2,3, IC95% 1,2-4,1).

Además, se analizó la relación entre la exposición a tabaquismo pasivo y la necesidad de recibir tratamiento de mantenimiento. Se encontró asociación significativa entre la prescripción de tratamiento de mantenimiento y el tabaquismo materno (30,3% en pacientes con tratamiento vs. 18,7% en pacientes sin tratamiento, $p = 0,035$; OR 1,9, IC95% 1-3,4), así como con el tabaquismo materno durante la gestación (23,9% en el grupo de pacientes que recibió tratamiento de mantenimiento vs. 14,3% en el grupo de pacientes que no lo recibió, $p = 0,05$; OR 1,9, IC95% 1,3,6).

Tras introducir las variables del análisis bivariado en un modelo de regresión logística, se objetivó que las variables con asociación independiente para la prescripción de un tratamiento de mantenimiento para el asma fueron: la coinfección viral en el episodio de bronquiolitis, la rinitis alérgica, el tabaquismo materno y el antecedente de atopia en la madre.

Aunque en el análisis bivariado la coinfección viral no se asoció de forma significativa a la prescripción de tratamiento de mantenimiento, dado que es la variable de interés en nuestro estudio, también se analizó en el análisis multivariante.

En nuestra serie, presentar una coinfección viral en el episodio agudo de bronquiolitis se asoció con el doble de riesgo de precisar tratamiento de mantenimiento ($p = 0,026$; OR 2,1, IC95% 1,1-4,1). Así mismo, la rinitis alérgica supuso un factor de riesgo independiente para recibir tratamiento de mantenimiento para el asma ($p < 0,001$; OR 3,2, IC95% 1,7-6).

Entre los antecedentes familiares, tanto la presencia de atopia en la madre ($p = 0,022$; OR 2,1, IC95% 1,1-3,9) como el tabaquismo materno ($p = 0,046$; OR 1,9, IC95% 1-3,5), mantuvieron su asociación independiente con la prescripción de tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, las variables dermatitis atópica y tabaquismo durante la gestación no se asociaron de manera independiente con la prescripción de tratamiento de mantenimiento para el asma (tabla 31).

Tabla 31. Análisis multivariante de los factores de riesgo implicados en la prescripción de tratamiento de mantenimiento

	p	OR	IC95%
COINFECCIÓN	0,026	2,1	1,1-4,1
RINITIS ALÉRGICA	< 0,001	3,2	1,7-6
MADRE ATOPIA	0,022	2,1	1,1-3,9
TABAQUISMO MATERNO	0,046	1,9	1-3,5

Tras analizar los factores relacionados con la prescripción de tratamiento de mantenimiento para el asma, se realizó un análisis bivariado en función del tipo de tratamiento que habían recibido los pacientes.

CORTICOIDES INHALADOS (BUDESONIDA)

De los 244 pacientes, 74 recibieron tratamiento con budesonida. La prescripción de budesonida fue significativamente más frecuente en los pacientes que no habían presentado

fiebre durante el episodio de bronquiolitis (40,5% en el grupo de budesonida vs 54,2% en el grupo que no recibió budesonida, $p = 0,05$; OR 0,6, IC95% 0,3-1), y también en aquellos pacientes que tenían dermatitis atópica (56,8% en pacientes con budesonida vs. 38,5% en pacientes sin budesonida, $p = 0,008$; OR 2,1, IC95% 1,2-3,6) así como rinitis alérgica (43,2% en pacientes con budesonida vs. 20,7% en pacientes sin budesonida, $p < 0,001$; OR 2,9, IC95% 1,6-5,3).

También los pacientes que recibieron budesonida presentaban con mayor frecuencia antecedente de atopia en la madre (37,8% en la cohorte que recibió budesonida vs. 18,5% en la cohorte que no la recibió, $p = 0,001$; OR 2,7, IC95% 1,5-4,9). Sin embargo, ambos grupos fueron similares en el resto de los antecedentes familiares.

Al realizar el análisis multivariante, las variables que mantuvieron su asociación independiente con la prescripción de budesonida fueron la rinitis alérgica ($p = 0,002$; OR 2,6, IC95% 1,4-4,9) y el antecedente materno de atopia ($p = 0,01$; OR 2,3, IC95% 1,2-4,3). Ni la presencia de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante el episodio de bronquiolitis ni la dermatitis atópica mostraron una asociación independiente con la prescripción de budesonida (tabla 32).

Tabla 32. Análisis multivariante de los factores de riesgo implicados en la prescripción de budesonida

	p	OR	IC95%
RINITIS ALÉRGICA	0,002	2,6	1,4-4,9
MADRE ATOPIA	0,01	2,3	1,2-4,3

ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS (MONTELUKAST)

Los pacientes tratados con montelukast (86/244) presentaron mayor porcentaje de dermatitis atópica que los pacientes que no precisaron montelukast (54,7% vs. 38,1%, $p = 0,014$; OR 1,9, IC95% 1,1-3,3). Así mismo, estos pacientes también presentaron con mayor frecuencia rinitis alérgica (45,3% vs. 17,8%, $p < 0,001$; OR 3,8, IC95% 2,2-6,9) y alergia alimentaria (14% en la cohorte que precisó montelukast vs. 6,4% en la cohorte que no la precisó, $p = 0,049$; OR 2,4, IC95% 1-5,8).

Aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística, los pacientes tratados con montelukast mostraron mayor tendencia a tener más coinfección viral en el episodio de bronquiolitis ($p = 0,067$).

En relación con los antecedentes familiares, tanto el tabaquismo materno (31,4% en el grupo de montelukast vs. 19,1% en el grupo que no recibió montelukast, $p = 0,031$; OR 1,9, IC95% 1,1-3,5) como el antecedente materno de atopía (32,6% en el grupo de montelukast vs. 19,9% en el grupo que no recibió montelukast, $p = 0,028$; OR 1,9, IC95% 1,1-3,5) se asociaron con la prescripción de montelukast en la infancia.

Tras introducir estas variables en un modelo de regresión logística, las variables que mantuvieron su asociación independiente con la prescripción de montelukast fueron: la coinfección viral en el episodio de bronquiolitis ($p = 0,011$; OR 2,4, IC95% 1,2-4,7), la rinitis alérgica ($p < 0,001$; OR 4,5, IC95% 2,4-8,3) y el tabaquismo materno ($p = 0,045$; OR 1,9, IC95% 1-3,6). Ni la dermatitis atópica, ni la alergia alimentaria ni el antecedente materno de atopía mostraron una asociación independiente con la prescripción de montelukast (tabla 33).

Tabla 33. Análisis multivariante de los factores de riesgo implicados en la prescripción de montelukast

	p	OR	IC95%
RINITIS ALÉRGICA	< 0,001	4,5	2,4-8,3
COINFECCIÓN	0,011	2,4	1,2-4,7
TABAQUISMO MATERNO	0,045	1,9	1-3,7

CORTICOIDES INHALADOS MÁS AGONISTA BETA-2 DE ACCIÓN PROLONGADA (SALMETEROL/FLUTICASONA)

Trece niños precisaron tratamiento con salmeterol/fluticasona. Los pacientes que precisaron tratamiento con salmeterol/fluticasona habían presentado coinfección viral en el episodio de bronquiolitis con el doble de frecuencia que los pacientes que no recibieron este

tratamiento (46,2% en el grupo tratado con salmeterol/fluticasona vs. 20,1% en el grupo que no recibió salmeterol/fluticasona, $p = 0,037$; OR 3,4, IC95% 1,1-10,6).

Aunque no se alcanzó la significación estadística, las mujeres mostraron cierta tendencia a recibir con más frecuencia salmeterol/fluticasona que los varones ($p = 0,06$). Igualmente, se objetivó que los pacientes que precisaron salmeterol/fluticasona presentaban tendencia a presentar con más frecuencia infiltrado en la radiografía de tórax ($p = 0,078$).

Los pacientes tratados con salmeterol/fluticasona también presentaron con mayor frecuencia rinitis alérgica, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (61,5% en la cohorte de pacientes que recibieron salmeterol/fluticasona vs. 25,3% en la cohorte de pacientes que no la recibieron, $p = 0,008$; OR 4,7, IC95% 1,5-14,9).

Entre los antecedentes familiares, únicamente la presencia de asma en los hermanos se asoció con mayor frecuencia de tratamiento con salmeterol/fluticasona (53,8% en el grupo de tratamiento con salmeterol/fluticasona vs. 12,2% en el grupo que no recibió salmeterol/fluticasona, $p = 0,001$; OR 8,4, IC95% 2,6-26,7).

Tras el análisis multivariante, las variables que mostraron asociación independiente con la prescripción de salmeterol/fluticasona fueron: haber presentado una bronquiolitis grave por coinfección viral ($p = 0,004$; OR 23,4, IC95% 2,8-194,9), el sexo ($p = 0,028$; OR 0,1, IC95% 0-0,7), presentar un infiltrado en la radiografía de tórax ($p = 0,027$; OR 10, IC95% 1,3-76,6), la rinitis alérgica ($p = 0,006$; OR 15,6, IC95% 2,2-110,7) y el antecedente de asma en los hermanos ($p = 0,003$; OR 21,5, IC95% 2,9-158,6) (tabla 34).

Tabla 34. Análisis multivariante de los factores de riesgo implicados en la prescripción de salmeterol/fluticasona

	p	OR	IC95%
RINITIS ALÉRGICA	0,006	15,6	2,2-110,7
SEXO	0,028	0,1	0,005-0,7
RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	0,027	10	1,3-76,7
COINFECCIÓN	0,004	23,4	2,8-194,9
HERMANOS ASMA	0,003	21,6	2,9-158,6

DISCUSIÓN

La bronquiolitis es la infección respiratoria de vías inferiores más frecuente en los primeros años de vida y representa la causa más importante de hospitalización durante el primer año (2,3), suponiendo hasta el 18% de las hospitalizaciones pediátricas (7,8,299). De entre los niños que presentan bronquiolitis, el 1-5% requiere ingreso hospitalario y, de ellos, hasta el 15% precisa ingreso en una UCI (13). La gran mayoría de los pacientes que precisan hospitalización no presentan comorbilidades (300). Aunque la bronquiolitis es una entidad muy frecuente entre los lactantes, su mortalidad es baja, inferior al 1% en la mayoría de las series en países industrializados (13,21,301). En España, Sánchez-Luna et al., en un estudio realizado entre 2004 y 2012, describen una mortalidad global en niños menores de un año con bronquiolitis VRS positiva del 0,1% (300), teniendo los pacientes con factores de riesgo una mortalidad 19 veces mayor. En consonancia con los datos de mortalidad aportados por el grupo de Sánchez-Luna se encuentran los aportados por Byington et al., en EE. UU. (301). El VRS es el responsable aproximadamente del 70% de los casos de bronquiolitis, estando implicados también otros virus como RV, hMPV, hAdV o HBoV (1,13,300,302). Desde la implantación de las técnicas de PCR múltiple, se ha puesto de manifiesto que existe un porcentaje de infecciones dobles o múltiples que varían según las diferentes series entre el 5% y el 40% (5,75,288,197,223,224,281,284-287).

No está clara la relación de causalidad entre la bronquiolitis asociada a infección viral y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y/o asma, pero sí existe suficiente evidencia en la literatura médica como para afirmar que la relación entre ambas entidades existe. Así, los pacientes ingresados por bronquiolitis con detección viral positiva tienen un riesgo mayor de desarrollar asma posteriormente, siendo hasta diez veces superior si el agente viral es el RV (8,36,75). Múltiples estudios relacionan la infección viral con el pronóstico respiratorio a medio-largo plazo, incrementando la morbilidad respiratoria asociada (36,51,55,303). Sin embargo, aunque cada vez hay más trabajos que estudian el papel de las coinfecciones virales en las infecciones respiratorias infantiles, no hemos encontrado estudios hasta la fecha que estudien su papel en el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma a medio plazo.

El objetivo principal de este estudio ha sido comparar la frecuencia de sibilancias recurrentes y asma a los 6-9 años en niños con antecedente de bronquiolitis grave con detección viral única y múltiple. Se han comparado las características clínicas y

epidemiológicas de los niños hospitalizados en ambos grupos durante el episodio agudo de hospitalización y se ha analizado su evolución posterior a medio plazo.

Como se ha mostrado en los resultados y como vamos a discutir a continuación, en nuestra cohorte, los pacientes con bronquiolitis grave asociada a coinfección viral tuvieron una mayor proporción de asma a medio plazo que el resto de los niños analizados.

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA COHORTE COINFECCIÓN VS. INFECCIÓN SIMPLE

Entre los diversos factores de riesgo para desarrollar un episodio de bronquiolitis se encuentran: la convivencia con otros niños (asistencia a guardería, hermanos pequeños, etc.), las comorbilidades asociadas al paciente (prematuridad, enfermedad cardíológica o neuromuscular, inmunodepresión, edad inferior a tres meses, etc.), la lactancia artificial o la exposición al humo del tabaco (300,304–306). En las últimas décadas, múltiples grupos de trabajo han tratado de analizar estos factores y su relación con la bronquiolitis aguda. Sin embargo, aún no son muchos los estudios que comparan su papel en las infecciones simples frente a las coinfecciones virales.

Los pacientes incluidos en este estudio conforman una serie que tiene ciertas similitudes con respecto a otras en cuanto a las características epidemiológicas y clínicas del episodio agudo (278,279,300,307–313).

Las dos cohortes de nuestra serie (infecciones simples y coinfecciones) son similares en términos generales con algunas excepciones.

La distribución por sexo en nuestra muestra fue similar entre el grupo de coinfección y el grupo de infección simple. Estos datos concuerdan con otras series, en las que no se encontraron diferencias en la distribución por sexo entre las infecciones simples y las coinfecciones virales (278,279,308).

La edad media al ingreso de los 244 pacientes con bronquiolitis incluidos en el estudio fue similar a otras series (5,279,302,308,312–314), no existiendo diferencias entre ambos grupos. Algunas cohortes incluyen niños con bronquiolitis con edad hasta el año de vida y otras hasta los dos años, y en estas últimas, la edad media es lógicamente superior.

Se sabe que la prematuridad es un factor de riesgo para desarrollar bronquiolitis grave (300), debido en parte a que estos pacientes tienen un sistema inmune más inmaduro que el lactante nacido a término, lo que predispone a las infecciones virales. El porcentaje de recién nacidos prematuros en nuestra cohorte fue del 12% en ambos grupos, similar al descrito en otros trabajos (5,313). Sin embargo, en las diversas series de bronquiolitis publicadas en la literatura hay divergencias en la cifra de pacientes prematuros. Mansbach et al., (312) y Gil et al., (308) describen una tasa de prematuridad del 23-25%, mientras que Papadopoulos et al., (279) sitúan esta cifra en el 6,7%. En España, Sánchez-Luna et al., (300) describen una tasa del 0,1% en una serie de 63990 pacientes menores de un año con ingreso por bronquiolitis VRS positiva, muy inferior al resto de las series publicadas. Este estudio se realizó a partir de una base de datos nacional, por lo que es posible que la tasa de prematuridad tan baja pueda deberse a una codificación heterogénea o irregular. Con respecto a la frecuencia de prematuridad en las coinfecciones y en las infecciones simples, Gil et al., (308) describieron, en niños menores de dos años hospitalizados por infección respiratoria, mayor proporción de prematuridad en el grupo de infección simple. Sin embargo, aunque el estudio incluía niños diagnosticados de bronquiolitis, también incluía neumonías y sibilancias recurrentes. En nuestra serie no se encontraron diferencias en la frecuencia de prematuridad entre ambos grupos.

En cuanto a la displasia broncopulmonar, ambos grupos fueron similares, aunque dado el escaso número de pacientes con displasia en nuestra serie, estos datos deberían ser confirmados en series más amplias.

La lactancia materna ha sido descrita como un factor protector frente a las infecciones. En nuestra serie se objetivó una elevada tasa de lactancia materna (83%) con una duración media superior a los seis meses, siendo ambos grupos similares.

Tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes (coinfección e infección simple) en la administración de vitamina D durante el primer año de vida, en la convivencia con hermanos menores de cinco años ni en la presencia de mascotas en el domicilio.

De los 244 pacientes con bronquiolitis, el 44% tenía dermatitis atópica, y esta frecuencia fue similar en ambos grupos. Esta cifra coincide con los resultados obtenidos en el

estudio español de Izquierdo-Domínguez et al., (315), que, tras estudiar a una cohorte de 1275 niños diagnosticados de rinitis alérgica, encontraron una prevalencia de dermatitis atópica del 40%. Por su parte, la serie australiana de Kusel et al., (316), describe una prevalencia de dermatitis atópica del 52% en una cohorte de 147 pacientes. El porcentaje de dermatitis atópica en nuestra serie es superior a la prevalencia documentada en la literatura médica utilizando el cuestionario ISAAC validado, como en otras series españolas, que la definen en torno al 29-36% (317–319). La cohorte brasileña de Castro et al., (320), estudiada utilizando la misma metodología, describe un 9,6% de dermatitis atópica en niños de 6-7 años. Datos similares reportaron Ho et al., (321) en Taiwán, que describieron una prevalencia del 10,7% en una cohorte de 24999 niños de 6-8 años de edad. La serie de Mansbach et al., (312) que recogió 1866 pacientes ingresados con bronquiolitis aguda objetivó una prevalencia de dermatitis atópica del 15%. En nuestro estudio no se utilizó el cuestionario completo del estudio ISAAC para valorar la presencia de dermatitis atópica, pero sí se utilizó la última pregunta de este: “¿ha tenido su hijo alguna vez eccema o dermatitis atópica?”. Podría haberse dado una sobreestimación en nuestros resultados en comparación con los descritos en la literatura médica, debido a un sesgo de información, existiendo la posibilidad de que los padres hubieran referido como dermatitis atópica otras lesiones exantemáticas virales o de cualquier otra etiología.

La rinitis alérgica es la entidad alérgica crónica más frecuente en la edad pediátrica, y se ha relacionado con el desarrollo de asma (322,323). En nuestra cohorte, el 28% de los pacientes presentaban rinitis alérgica, siendo el doble de frecuente en el grupo de las infecciones simples. Esta cifra es acorde con la prevalencia de rinitis documentada en la fase III del estudio ISAAC en España, que sitúa en Madrid la prevalencia más alta de rinitis alérgica (28,6%) (324). La ciudad con menor prevalencia de rinitis alérgica fue Barcelona, con un 14% (324). Castro et al., (320) aplicaron el cuestionario ISAAC validado en Brasil, obteniendo una prevalencia de rinitis alérgica en niños de 6-7 años del 23,4%, similar a la encontrada en nuestra serie. El estudio Alergológica 2005, realizado en niños españoles de hasta 14 años, objetivó una prevalencia del 42,5% (47% en el análisis estratificado en niños de 6-10 años), superior a la encontrada en nuestra cohorte (322). En dicho estudio, el 45% de los pacientes que presentaban rinitis, además, eran asmáticos.

El 9% de los pacientes de nuestra serie tenía antecedentes de alergia alimentaria, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos. Los estudios de prevalencia de alergia alimentaria en niños referida por los padres muestran una gran heterogeneidad en los resultados, con una prevalencia según un metaanálisis publicado por Rona et al., de entre el 3 y el 35% (325). Steinke et al., (326) encontraron una prevalencia del 3,8% en un estudio llevado a cabo en diez países europeos. El estudio EuroPrevall (327) describió una prevalencia de alergia alimentaria comunicada por los padres en España del 8%, que concuerda con la encontrada en nuestros pacientes. Se cree que las diferencias en las cifras de prevalencia pueden deberse a diversos factores como: condiciones medioambientales, exposición a tabaquismo pasivo, contaminantes, pertenencia de mascotas, factores asociados a la gestación o bajo nivel socioeconómico.

Los antecedentes familiares de asma se han relacionado con una mayor incidencia de bronquiolitis, así como con una mayor gravedad del episodio agudo (328). La prevalencia de antecedentes familiares de asma en nuestra muestra se situó entre el 11% y el 14%, inferior a la serie de Bradley et al., (314) que se sitúa en torno al 13-42%, y a la de Mansbach et al., (312) que describe un porcentaje de asma en los progenitores del 27,7%. La frecuencia de madres asmáticas fue más de tres veces superior en la cohorte de infecciones simples. Sin embargo, no hubo diferencias en el porcentaje de padres o hermanos asmáticos. Está documentado que la rinitis alérgica y el antecedente materno de asma son factores de riesgo para el desarrollo de asma. Con los resultados de nuestro trabajo, que demuestran que los pacientes del grupo de infección múltiple tienen menos frecuencia tanto de rinitis como de antecedente materno de asma, podría hipotetizarse que uno de los factores de riesgo que justifique que el grupo de coinfección viral tenga más asma a los 6-9 años sea la propia coinfección viral, ya que tanto la rinitis alérgica como el antecedente materno de asma predominan en el grupo de infección simple y, además, como se detallará después, en nuestro estudio la coinfección viral en el período de bronquiolitis se asoció de forma independiente con el desarrollo de asma a los 6-9 años.

Entre el 22 y el 29% de los pacientes presentaban antecedentes de atopia en padres o hermanos. En la cohorte de infección simple las madres padecían dermatitis atópica prácticamente con el doble de frecuencia, rozando la significación estadística. En cambio, no se encontraron diferencias en los antecedentes de atopia en los padres ni en los hermanos.

Papadopoulos et al. (279) describen un porcentaje de antecedentes familiares de atopia del 23,5%, similar al hallado en nuestra cohorte, en consonancia también con los datos encontrados en el estudio Europrevall (329). Bradley et al., (314) describen un porcentaje de asma en los padres entre el 4-14%, mientras que en los hermanos lo sitúan en el 27%. Cifras superiores describen Marguet et al., situando la historia familiar de atopia en el 67,9% (278). Esta heterogeneidad en los resultados puede deberse a la diferente metodología empleada en los distintos estudios, y posiblemente, a un sesgo de información.

El tabaquismo pasivo es un factor de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis, aumentando el riesgo no solo de bronquiolitis grave sino también de hospitalización (314,328,330,331). En nuestra población, la exposición a tabaquismo pasivo fue del 48%, sin encontrarse diferencias entre ambos grupos. Esta tasa es muy parecida a la descrita por Gil et al., en Portugal (308), pero inferior a la serie griega de Papadopoulos et al., (279), que halló una mayor exposición pasiva a tabaquismo (66,4%). En consonancia con los datos de Papadopoulos et al., se encuentran los publicados por el grupo francés de Marguet et al., que observan una tasa de familiares fumadores en su serie del 61,2% (278). El estudio Europrevall (329) describió una prevalencia de tabaquismo pasivo en España del 11,5%, inferior a la descrita en Alemania (34,7%) o en Grecia (31,8%). La diversidad de las tasas de prevalencia de tabaquismo pasivo entre las distintas series podría explicarse por diferencias culturales, socioeconómicas, o incluso por diferencias en la edad de los progenitores.

En cuanto al tabaquismo durante la gestación, la ratio de madres fumadoras fue casi 1 de cada 5, similar a otras series (279,329), sin encontrarse diferencias entre ambos grupos. Bradley et al., (314) analizaron 206 episodios de bronquiolitis VRS positiva en niños menores de un año. Detectaron un porcentaje de madres fumadoras durante la gestación del 25% y objetivaron que el tabaquismo materno -especialmente tras el parto-, implicaba mayor gravedad del episodio agudo. Un reciente estudio publicado en Escocia (332) en el que se incluyeron casi 700000 niños recién nacidos hijos de madres fumadoras que fueron seguidos hasta los cinco años, demostró que los niños expuestos al tabaquismo presentan mayor riesgo de ingreso por infecciones respiratorias, bronquiolitis y asma, y que además, estos niños presentan mayor mortalidad -tanto neonatal como postnatal-, mayor riesgo de parto pretérmino, así como de crecimiento intrauterino retardado. Carroll et al., (328) analizaron una cohorte de 101245 niños y concluyeron que el tabaquismo materno durante la gestación

constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de bronquiolitis durante el primer año de vida, siendo este riesgo el doble si además de fumadora la madre es asmática.

Se ha postulado que el riesgo aumentado de infecciones respiratorias y asma en estos niños podría deberse a la influencia negativa del tabaquismo pasivo -tanto prenatal como postnatal- sobre el sistema inmune y el desarrollo pulmonar (333), por lo que, una política de prevención sanitaria centrada en la reducción del tabaquismo pasivo en los niños podría derivar en una disminución de las tasas de incidencia de bronquiolitis, y consecuentemente, de asma.

En cuanto a las características clínicas del episodio agudo, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La duración media del ingreso fue 4,5 días, similar a la descrita por Marguet et al., (278) y superior a la serie de Mansbach et al., y Jartti et al., que describen una estancia media de dos días (312,313). Sánchez-Luna et al., describen una duración media de ingreso de 5,4 días (300), algo superior a la encontrada en nuestra serie.

La mayoría de los pacientes precisaron hospitalización en planta, y solo el 4% precisó ingreso en UCI, lo que coincide con la serie finlandesa de Jartti et al., (313) y la francesa de Marguet et al., (278). Gil et al., (308) describieron una tasa de ingreso en UCI muy superior (22%). Esta cifra podría explicarse por el porcentaje de pacientes con neumonía incluido en su serie (21%), que podría haber incrementado el número de ingresos en UCI por el desarrollo de complicaciones asociadas a esta.

Los virus más frecuentemente detectados en nuestra muestra fueron el VRS seguido del RV, como se observó en estudios previos (307,308,310). Se detectó coinfección viral en el 21% de los pacientes. El porcentaje de coinfección viral en la bronquiolitis aguda descrito en la literatura presenta una gran variabilidad, oscilando entre el 5% y el 40% (5,75,288,308,197,223,224,281,284-287). Martínez-Roig et al., (310) encontraron una tasa de coinfección viral del 62%, muy superior a la descrita en la literatura. Las diferencias en las tasas de coinfección viral entre los diferentes estudios pueden deberse a diferencias en las técnicas de detección viral empleadas, o a una heterogeneidad en la población estudiada (lactantes vs. niños mayores o adultos, diferentes grados de gravedad clínica, variabilidad en las comorbilidades de los pacientes o estudio de períodos estacionales diferentes).

Las coinfecciones más frecuentes en nuestra serie fueron las infecciones duales, principalmente VRS-RV y VRS-HBoV, confirmando los datos previos publicados previamente por Calvo et al., (75). La mayoría de las series describen principalmente coinfecciones implicando a VRS y RV entre ellos mismos o con otros virus como hAdV, HBoV o EV (307–311).

Existen resultados contradictorios acerca de si la coinfección comporta mayor gravedad en el episodio agudo. Algunos trabajos sugieren que las coinfecciones comportan mayor gravedad. Calvo et al., (75) analizaron una cohorte de 2525 niños menores de 14 años ingresados por infección respiratoria aguda, con una tasa de infecciones múltiples del 35%. Concluyeron que la gravedad del episodio venía determinada principalmente por el VRS, tanto en mono infección como en coinfección. Algunos estudios han relacionado la coinfección viral con mayor frecuencia de ingreso (284,334), así como con cuadros clínicos más graves y mayor tasa de ingreso en UCI (17,224). Semple et al., (224) y Greensill et al., (223) atribuyeron un peor pronóstico a las bronquiolitis asociadas a coinfecciones VRS-hMPV, describiendo una mayor gravedad del episodio agudo y un riesgo hasta diez veces superior de ingreso en UCI. Cabe destacar que, en la serie de Greensill et al., (223), de los 30 pacientes ingresados en UCI para ventilación mecánica, el 70% presentaba coinfección VRS-hMPV, y esta cifra ascendía hasta el 90% al analizar únicamente los pacientes sin comorbilidades. Otros trabajos orientados a investigar el peor pronóstico asociado a la coinfección por hMPV no pudieron ratificar dicha asociación (335,336). En nuestro estudio encontramos solo ocho infecciones duales, que podría explicarse por el diferente patrón estacional del VRS (principalmente en noviembre y diciembre) y del hMPV (predominio primaveral), por lo que con nuestros resultados no podemos determinar si la asociación VRS-hMPV comporta más gravedad al episodio de bronquiolitis.

Existen otros estudios en los que no se observa mayor gravedad del episodio agudo asociada a las coinfecciones. Los estudios de Marguet et al., (278), Nascimento et al., (309), Suryadevara et al., (307) y Paulis et al., (337) sugieren que la coinfección no se asocia con mayor gravedad del episodio agudo. Por su parte, Martínez-Roig et al., (310) describieron una relación inversamente proporcional entre el número de virus detectados en el aspirado nasofaríngeo y la necesidad de oxigenoterapia y días de hospitalización en pacientes ingresados por infección respiratoria (superior e inferior). Estos resultados deben ser analizados con cautela debido al rango de edad de los pacientes estudiados (edades comprendidas entre 7 días y 15 años) y la

heterogeneidad de las patologías de los pacientes (principalmente bronquiolitis, neumonías y bronquitis, pero también infecciones respiratorias de vías altas y tosferinas). Los resultados de una revisión sistemática y un metaanálisis pusieron de manifiesto que no existen diferencias en la gravedad de las coinfecciones en comparación con las infecciones simples, aunque los autores concluyeron que los pacientes en edad preescolar con coinfecciones virales tenían un mayor riesgo de mortalidad (283). En la misma línea, Goka et al., (282) realizaron una revisión sistemática basada en 19 estudios a nivel mundial y concluyeron que no existía evidencia suficiente para afirmar que los episodios respiratorios asociados a detección viral doble o múltiple se asocian con cuadros más graves en comparación con las infecciones simples.

En nuestra serie, no se encontraron diferencias entre ambas cohortes en las variables clínicas estudiadas en el episodio agudo, por lo que no podemos afirmar que la coinfección viral aporte una mayor gravedad al episodio de bronquiolitis.

DESARROLLO DE SIBILANCIAS RECURRENTES Y ASMA EN LA COHORTE COINFECCIÓN VS. INFECCIÓN SIMPLE

Según nuestro conocimiento, hasta la fecha este es el primer estudio que demuestra que la bronquiolitis grave asociada a coinfección viral se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollo de asma a los 6-9 años en comparación con la bronquiolitis grave asociada con infección viral única.

En nuestra cohorte de niños hospitalizados por bronquiolitis, se objetivó una frecuencia global de asma del 21%. Esta cifra es lógicamente superior a la descrita en España en la fase III del estudio poblacional ISAAC, en la que se objetivó una frecuencia de asma del 7,9% en niños de 6-7 años (338). En las series que incluyen pacientes previamente hospitalizados por bronquiolitis, la frecuencia de desarrollo de asma es significativamente mayor a la de la población general. Así, Mikalsen et al., (339), usando la misma metodología que en nuestro estudio, encontraron en una cohorte de 105 niños con antecedente de ingreso por bronquiolitis durante el primer año de vida una prevalencia de asma a los 11 años del 23%, similar a nuestros resultados, si bien incluyeron pacientes con edad inferior a un año. Así mismo, en el estudio COAST, la prevalencia de asma a los seis años fue del 28% y, en la cohorte finlandesa de Lukkarinen et al., (340), el 29% de los pacientes con antecedente de ingreso por bronquiolitis

presentaba asma a los ocho años. El grupo sueco de Wennergren et al., (341) encontró una prevalencia de asma a los diez años del 30%, mientras que la serie finlandesa de Kotaniemi-Syrjänen et al., (199) situó esta cifra en el 41% a la edad de siete años.

Estas diferencias en las tasas de prevalencia de asma a medio-largo plazo estarían influenciadas por diferentes variables, como factores dependientes del huésped, exposición a neuroalergenos, diferentes estilos de vida, antecedentes familiares o infecciones. Prueba de ello son los resultados del estudio realizado en Escandinavia y en países de la Europa del Este, que, a pesar de estar muy próximos geográficamente, presentaban cifras muy variables de asma en niños de 6-7 años y sobre todo de 13-14 años (342).

Tras analizar los resultados de nuestro estudio, podemos corroborar que existe asociación entre la bronquiolitis grave con detección viral positiva y el desarrollo posterior de asma. Además, esta asociación podría ser más intensa en el caso de las bronquiolitis con infección viral doble o múltiple.

FACTORES DE RIESGO DE SIBILANCIAS RECURRENTES Y ASMA

A pesar de que durante décadas se han investigado los diferentes factores de riesgo de sibilancias recurrentes y asma, la relación entre la bronquiolitis en edades tempranas y el posterior desarrollo de sibilancias recurrentes y asma sigue siendo controvertida. Por una parte, hay múltiples estudios que han demostrado una relación entre la bronquiolitis asociada a las infecciones virales en edades tempranas y el posterior desarrollo de sibilancias recurrentes y asma (50,55,77,290). Sin embargo, aunque muchos niños presentan episodios de sibilancias durante la edad preescolar, a menudo estos son transitorios y no implican el desarrollo de asma en edades más tardías (39,305). En los pacientes que sí desarrollan asma, las infecciones respiratorias podrían actuar como triggers que, en combinación con una mayor susceptibilidad para la sensibilización alérgica, facilitarían el desarrollo de asma (41,306), aunque también podrían estar implicados otros factores dependientes del huésped, como la edad y el desarrollo de la inmunidad innata y adaptativa en el momento de la infección (343).

Entre los factores que han sido descritos como favorecedores del desarrollo de sibilancias recurrentes y asma en la población infantil se encuentran la dermatitis atópica, el tabaquismo pasivo, el sexo masculino, los antecedentes familiares de asma y atopía, la

predisposición genética, algunos factores asociados al embarazo, la contaminación ambiental, la asistencia a guardería, la convivencia con hermanos mayores y, por supuesto, las infecciones respiratorias virales (39,53,304–306,344–346). Comentaremos brevemente los factores que ya han sido ampliamente estudiados, centrando nuestra discusión en el papel de las coinfecciones virales.

La dermatitis atópica ha sido clásicamente considerada una manifestación precoz de la “marcha atópica”, que se acompaña evolutivamente de alergia alimentaria, asma y rinitis alérgica. Un metaanálisis realizado a partir de 14 estudios prospectivos describió una OR de 2,1 para el desarrollo de asma en pacientes con dermatitis atópica (347), concluyendo que uno de cada tres pacientes con eccema presentaría asma en la infancia.

También es bien conocido que la presencia de asma en los progenitores constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de asma en los niños (345,348). Brandao et al., (344) analizaron el desarrollo de asma en una cohorte seguida desde el nacimiento, observando que presentar una bronquiolitis durante el primer año de vida predispone al desarrollo de asma, sobre todo en pacientes con antecedente de asma en uno de los progenitores. Concluyeron que los pacientes con historia parental de asma que presentan una bronquiolitis aguda durante el primer año de vida tienen un riesgo 2,6 veces mayor de desarrollar asma a los seis años. Carroll et al., (349) objetivaron que los hijos de madres con asma alérgica tenían más riesgo de desarrollar una infección por RV que por VRS, y además, estas eran más graves. Dado que las infecciones por RV se han asociado con mayor incidencia de asma, estos niños hijos de padres asmáticos estarían expuestos a un mayor riesgo de desarrollarla. En nuestra cohorte, los resultados del análisis bivariante pusieron de manifiesto que el antecedente materno de asma se asociaba al desarrollo de asma a los 6-9 años ($p = 0,05$), aunque esto no pudo confirmarse en el análisis multivariante. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al antecedente familiar de atopia entre las infecciones múltiples y las sencillas.

Se sabe que el sexo masculino comporta mayor riesgo de asma en la infancia, mientras que después de la pubertad existe un predominio del sexo femenino. La mayor prevalencia de asma en el sexo masculino en la infancia se ha relacionado con un menor tamaño de la vía aérea y diferencias en el desarrollo pulmonar, así como con diferencias inmunológicas y hormonales,

aunque estos mecanismos son aún desconocidos (12,345,350,351). En nuestra serie no se encontró predominio de uno u otro sexo entre los pacientes asmáticos.

La escolarización en edades tempranas también se ha descrito como factor de riesgo de sibilancias recurrentes y asma. En nuestro estudio, asistir a guardería se asoció con una probabilidad casi tres veces mayor de adquirir una coinfección viral, pero en cambio, no se asoció con el desarrollo de asma a los 6-9 años. En esta misma línea apuntan los resultados de un reciente metaanálisis que concluye que los niños que acuden a guardería pueden tener mayor riesgo de sibilancias recurrentes durante los primeros años de vida, pero no tienen mayor probabilidad de desarrollar asma después de los seis años (352).

También se han descrito factores protectores para el desarrollo de asma, como la lactancia materna. Se ha debatido e investigado acerca de si la lactancia confiere protección frente a enfermedades como la dermatitis atópica, la alergia, las sibilancias recurrentes o el asma, con resultados contradictorios (72,353,354). Aunque la mayoría de los estudios le adjudican un factor protector (355,356), otros no encuentran asociación (357) o incluso sugieren que constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma (358,359).

En el estudio longitudinal Avon de padres y niños (ALSPAC) realizado en el Reino Unido, los autores concluyeron que la lactancia materna era un factor protector frente las sibilancias en los primeros tres años de vida, pero esta relación no se mantenía a los 7-8 años (360). En consonancia con estos resultados se encuentran los obtenidos en la fase III del estudio ISAAC, realizada en 206453 niños de 6-7 años, en la que no se encontró asociación entre la lactancia materna durante el primer año de vida y la posterior aparición de síntomas de asma, rinoconjuntivitis alérgica o dermatitis atópica. La lactancia materna no confería protección frente al asma ni frente a los síntomas de asma grave (361). En nuestro estudio, aunque la tasa de lactancia materna fue alta, no hemos observado que se comporte como un factor protector para el desarrollo de asma.

Con respecto a las infecciones respiratorias virales y el desarrollo de asma, el mecanismo patogénico no es bien conocido, pero parece que las respuestas inmunológicas que se producen tras la infección viral están involucradas en la etiopatogenia del asma. Diversos estudios publicados a finales del siglo pasado comenzaban a dilucidar una relación entre la infección viral y la modificación de la respuesta inmunitaria. Algunos relacionaban el aumento

de los títulos de IgE sérica frente al VRS con el posterior desarrollo de sibilancias recurrentes (362,363), e incluso proponían la medición del pico máximo sérico de IgE en el episodio agudo como un posible indicador de la aparición de sibilancias recurrentes en pacientes de riesgo (364,365).

En los últimos años se han publicado trabajos que asocian las infecciones virales, -principalmente VRS- con un desbalance en la relación Th1/Th2 a favor de una diferenciación predominante de los linfocitos T en Th2, con la consiguiente liberación de citoquinas implicadas en la activación de eosinófilos, basófilos y mastocitos. En el contexto de una infección viral, las células dendríticas -que forman parte de la respuesta inmune innata- presentan antígenos virales a los linfocitos CD4⁺ naïve en los ganglios linfáticos. Si las células dendríticas presentan antígenos a los linfocitos CD4⁺ naïve a partir del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, estos maduran hacia linfocitos Th1, mientras que, si la presentación del antígeno tiene lugar a partir del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, los linfocitos CD4⁺ naïve maduran hacia linfocitos Th2. Las células Th1 producen IL-2, IL-12 e interferón gamma (IFN- γ), que a su vez inducen la transformación de los linfocitos CD8⁺ en linfocitos T citotóxicos. Las células Th2, por su parte, producen principalmente IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 (366,367).

Se ha postulado que tras una infección viral se estimularía la producción por parte de las células Th2 de sus principales mediadores, entre los que se encuentran: IL-4 (citoquina clave en la diferenciación de las células CD4⁺ a linfocitos Th2 e inductora de la producción de IgE mediada por la secreción de IL-5, que a su vez estimula el desarrollo de eosinófilos y además está relacionada con hiperreactividad bronquial) (368); IL-10 (posee capacidad para inhibir la producción de citoquinas por parte de los linfocitos Th1 y Th2 -principalmente IFN- γ e IL4, respectivamente-, así como la inhibición del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II de los monocitos, inhibiendo así la presentación antigénica) (368,369) o IL-13 (relacionada con la producción de moco a nivel pulmonar y la hiperreactividad bronquial) (370).

También la respuesta Th2 produce RANTES y TSLP. RANTES es una citoquina que pertenece a la superfamilia de las IL-8 y tiene una gran potencia para estimular la activación eosinofílica, habiéndosele atribuido un papel importante en la patogenia del asma (371). La TSLP, una citoquina epitelial que facilita la maduración de los linfocitos T naïve hacia linfocitos Th2 a través de la activación de las células presentadoras de antígeno, ha demostrado ser un

factor importante para iniciar la inflamación alérgica de la vía aérea (372,373). Algunos trabajos han encontrado una asociación entre la presencia de TSLP y la producción de IL asociadas a la respuesta Th2 (IL-4, IL-5, IL-13 e interferón alfa -IFN- α -) (370,374–376) y otros han encontrado algunas de estas citoquinas (IL-4, IL-13), así como concentraciones elevadas de TSLP en pulmones de pacientes asmáticos (373,374,376). Además, se ha objetivado que las células epiteliales bronquiales infectadas por el VRS expresan TSLP con el objetivo de activar a las células dendríticas, efectoras de la respuesta Th2 (375,377,378).

Otra hipótesis propuesta para explicar la alteración inmunológica inducida por las infecciones virales es la secreción de IL-17 por parte de los linfocitos Th17, una IL que desencadena inflamación neutrofílica y es también responsable de la regulación de otras citoquinas proinflamatorias como IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), metaloproteasas y quimiocinas implicadas en la patogénesis del asma. Además, se ha propuesto que la IL-17 aumenta la producción de moco a nivel bronquial en pacientes con infección respiratoria asociada a VRS (379).

Varios estudios clínicos han intentado esclarecer la relación entre las infecciones virales y las alteraciones que estas inducen en la respuesta inmune del huésped. Bermejo-Martín et al., (380) encontraron que el VRS inducía un aumento de mediadores inmunológicos a nivel de la mucosa nasal, incluyendo citoquinas Th1 (IL-2, INF- γ , TNF- α), Th2 (IL-4, IL-6, IL-10, IL-13) e IL-17. Describieron un mayor predominio de citoquinas Th2 en la mucosa nasal en comparación con la sangre periférica, sugiriendo que esto podría ser debido bien a que, por una parte, en condiciones normales las respuestas Th2 tienen lugar típicamente en las mucosas, y por otra, al papel patogénico del VRS para romper el equilibrio Th1/Th2 en favor de un predominio Th2. Murai et al., (368) objetivaron que los pacientes con síntomas respiratorios asociados a infección por VRS presentaban mayores niveles de IL-4, IL-10 y RANTES en secreciones nasofaríngeas en comparación con los pacientes VRS negativos. Otros trabajos han encontrado mayores niveles de RANTES en pacientes con bronquiolitis VRS positiva y lo han relacionado con el posterior desarrollo de sibilancias, sugiriendo que podría ser un marcador para el desarrollo posterior de sibilancias y asma (381). También se ha observado que los niveles de TSLP en el aspirado nasofaríngeo de pacientes con bronquiolitis aguda son superiores a los controles, y además, también son más frecuentes en las bronquiolitis asociadas a coinfección viral en comparación con las infecciones simples (369).

Todas estas hipótesis sugieren que la infección viral favorecería un estado de predominio de la inmunidad Th₂, modificando la predisposición alérgica de los pacientes y facilitando el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma (12,344,389,381–388).

Estas propiedades moduladoras de la inmunidad no han sido atribuidas únicamente al VRS, sino que también se han estudiado las alteraciones inmunitarias asociadas a otros virus, como el RV. Se ha documentado la presencia de concentraciones elevadas de TSLP en aspirados nasofaríngeos de pacientes infectados por RV (390,391). La infección por RV en ratones parece inducir la secreción de TSLP, IL-33 y OX₄oL (estimulada por la TSLP), resultando en un predominio de la respuesta inmune Th₂, que antagonizaría la tolerancia a antígenos inhalados y que podría predisponer al desarrollo de asma (392). La IL-33 pertenece a la familia de las IL-1, encargadas de las respuestas inmunitarias precoces que siguen a una infección, y se ha asociado con las respuestas Th₂ tanto a nivel local como sistémico (393). Jackson et al., (394) en un estudio llevado a cabo en pacientes con asma leve-moderada, encontraron una mayor concentración nasal de IL-33 en pacientes con infección por RV y además, su producción se correlacionaba con la gravedad de los síntomas y la carga viral. García-García et al., (369) demostraron que los pacientes con bronquiolitis presentan mayores niveles de IL-33 en secreciones nasofaríngeas en comparación con controles sanos. Objetivaron niveles significativamente mayores de TSLP en pacientes con detección viral positiva (no solo para VRS y RV, sino también para PIV y hAdV). Sorprendentemente, los niveles más altos de TSLP y de IL-33 se encontraron en los pacientes con coinfección viral, principalmente VRS-RV, siendo significativamente más elevados que en las infecciones simples. No encontraron niveles detectables de TSLP ni de IL-33 en los controles sanos ni en los pacientes con bronquiolitis con detección viral negativa, lo que pone de manifiesto el papel patogénico del virus en la inducción de la respuesta inmune en los pacientes con bronquiolitis. Otros trabajos han demostrado la presencia de mayores niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-1b e IL-8) en la mucosa nasal de pacientes con coinfección viral por VRS-RV en comparación con las infecciones simples (395).

Recientemente se ha relacionado la presencia de una variación genética en el locus 17q21 con las infecciones por RV en edades tempranas. Este locus parece estar asociado con una susceptibilidad aumentada a las infecciones respiratorias por RV, facilitando el desarrollo

de asma en estos pacientes genéticamente predispuestos. Sin embargo, estos hallazgos no se han podido demostrar en las infecciones por VRS (396).

Son necesarios más estudios para dilucidar esta interacción entre las infecciones virales y el desarrollo de asma y si las infecciones virales realmente alteran el sistema inmune de los pacientes o si, además, es necesaria una predisposición individual que dé lugar a infecciones más graves y condicionen el desarrollo de asma.

La mayor gravedad de las coinfecciones virales en comparación con las infecciones simples podría venir determinada por la sinergia entre los diferentes patógenos virales para alterar los mecanismos inmunológicos del huésped, produciendo así una mayor inflamación y daño tisular pulmonar secundarios a un predominio de la inmunidad Th2, que favorecería el desarrollo de asma.

Desde que Wittig y Glaser (48) describieron por primera vez en 1959 la asociación entre la bronquiolitis viral y el posterior desarrollo de sibilancias recurrentes y/o asma, han sido muchos los estudios que han analizado el pronóstico a medio y largo plazo de los pacientes con antecedente de bronquiolitis asociada a infección viral. La mayoría de los grandes estudios prospectivos han centrado su análisis en infecciones simples, fundamentalmente por VRS y RV. Sin embargo, hasta la fecha no hemos encontrado estudios que analicen el papel de las coinfecciones virales en cuanto al desarrollo de sibilancias recurrentes y asma. Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto por primera vez que, presentar una bronquiolitis grave con detección viral positiva doble o múltiple durante los dos primeros años de vida, constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma a los 6-9 años y que este riesgo es significativamente mayor que el asociado a las infecciones virales únicas. La prevalencia general de asma encontrada en nuestra cohorte fue del 21%, superior a la prevalencia de asma a esta edad en la población general, que se sitúa en torno al 9% en Madrid, según los resultados de la fase III del estudio ISAAC (397). Es interesante destacar que la prevalencia de asma en los pacientes con antecedente de bronquiolitis grave por coinfección viral fue del 31%, tres veces superior a la prevalencia de asma en la población general, lo que podría subrayar el papel de las coinfecciones virales en el desarrollo de asma.

El grupo sueco de Sigurs et al., (49–51) en un estudio ya clásico, objetivó que los pacientes con ingreso por bronquiolitis grave VRS positiva presentaban más prevalencia de

asma (30% vs. 3%) y mayor sensibilización alérgica (41% vs. 22%) a los siete años en comparación con el grupo control. Concluyeron que la bronquiolitis VRS positiva era el principal factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma y sensibilización alérgica. El seguimiento prospectivo de esta cohorte evidenció que, a los 13 años, la prevalencia de asma del grupo de bronquiolitis VRS seguía siendo mayor (37% vs. 5%), así como la prevalencia de rinoconjuntivitis alérgica (39% vs. 15%) y de sensibilización alérgica (50% vs. 28%). A los 18 años, los autores ratificaron estos datos describiendo de nuevo en el grupo de bronquiolitis VRS una prevalencia de asma (39% vs. 9%), rinoconjuntivitis alérgica (43% vs. 17%) y sensibilización a neumoaerógenos (41% vs. 14%) significativamente mayor que en el grupo control. Concluyeron que el antecedente de bronquiolitis grave por VRS y la rinoconjuntivitis alérgica son factores de riesgo independientes para el desarrollo de asma a los 18 años. Aunque la prevalencia de asma en su cohorte a los siete años es similar a la prevalencia de asma que hemos encontrado en el grupo de bronquiolitis asociada a coinfección viral en nuestro estudio, ambas prevalencias no son comparables dado que el grupo sueco solo incluyó pacientes con determinación viral positiva para VRS. Aunque a la edad de siete años Sigurs et al., solamente encontraron asociación independiente entre la sensibilización alérgica y el desarrollo de asma y no con la rinitis alérgica, el seguimiento de su cohorte demostró que los pacientes desarrollaban rinoconjuntivitis alérgica a edades más tardías, lo que pone de manifiesto que ambas entidades comparten mecanismos patogénicos similares, probablemente en relación con mecanismos inmunológicos con predominio Th₂, derivados de la infección viral. Al no haber realizado pruebas de detección viral para otros virus, es posible que los pacientes del grupo de bronquiolitis VRS presentaran infecciones múltiples que no se detectaran, y que influyeran en el pronóstico a medio-largo plazo en cuanto al desarrollo de asma y rinoconjuntivitis alérgica.

Stein et al., (55) por su parte, publicaron el seguimiento de la cohorte Tucson hasta los 13 años y objetivaron que presentar una infección respiratoria de vías aéreas inferiores VRS positiva antes de los tres años constituía un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma hasta la edad de 11 años, pero esta relación ya no se mantenía a los 13 años, y además, ellos no encontraron asociación con la sensibilización alérgica. Al igual que Sigurs et al., ellos tampoco estudiaron otros virus diferentes al VRS por lo que no analizaron las coinfecciones virales. Por lo tanto, es probable que también en su cohorte existieran infecciones virales múltiples no identificadas que podrían alterar la interpretación de los resultados encontrados.

Además, es necesario subrayar que la mayoría de los pacientes de la cohorte de Stein et al., había presentado procesos ambulatorios, y, por tanto, no tan graves como los pacientes recogidos por Sigurs et al.

Régnier et al., (398) publicaron una revisión sistemática y un metaanálisis para tratar de aportar información acerca de la relación entre la bronquiolitis grave VRS positiva y la aparición posterior de sibilancias o asma. Analizaron 15 estudios con 82008 niños y concluyeron que la bronquiolitis grave VRS positiva implica un riesgo casi cuatro veces mayor de desarrollar sibilancias y asma en la infancia en comparación con niños sin antecedente de ingreso por infección respiratoria, siendo esta asociación inversamente proporcional a la edad. Sin embargo, un criterio de inclusión obligatorio era la presencia de infección confirmada por VRS. Al no incluir otros estudios que recogieran el análisis de infecciones por otros virus o coinfecciones, no podemos comparar nuestros resultados con los resultados de su metaanálisis.

Mikalsen et al., (12) siguieron prospectivamente hasta los 11 años a una cohorte de 131 pacientes menores de un año con antecedente de ingreso por bronquiolitis -el 70% VRS positiva y el resto no-VRS-. Objetivaron que los pacientes con antecedente de ingreso por bronquiolitis no-VRS tenían más asma, mayor patrón obstructivo y más hiperreactividad bronquial que el grupo control, aunque no pudieron confirmar estos datos en los niños con infección por VRS, concluyendo que el antecedente de bronquiolitis grave por VRS no se asocia con riesgo aumentado de asma en la infancia, en contra de los hallazgos descritos por el grupo de Sigurs et al., (49–51). Es muy posible que una proporción considerable de los pacientes clasificados como no-VRS hubieran sido infectados por RV u otro virus relacionado con el desarrollo de asma a largo plazo.

Todos estos estudios sugieren que las infecciones respiratorias precoces por VRS se asocian con una frecuencia elevada de desarrollo de sibilancias recurrentes, y, menos frecuentemente, con asma a largo plazo. Hasta la implantación de las técnicas de diagnóstico molecular por PCR, la mayoría de los estudios se han centrado en evaluar el papel de las infecciones por VRS. Sin embargo, en los últimos años el interés por otros virus respiratorios ha ido en aumento. Así, en la actualidad existen múltiples estudios que analizan el pronóstico a medio y largo plazo de las bronquiolitis asociadas a otros virus, especialmente al RV, cuyo

papel en el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma parece cada vez más relevante (36,199,290,316,343,399).

El grupo finlandés de Reijonen et al., (400) fue uno de los primeros en describir la asociación entre los episodios de sibilancias asociadas a RV y el desarrollo posterior de asma, encontrando un riesgo de asma hasta cuatro veces superior a la edad de seis años (199), manteniéndose esta asociación hasta los 20 años (401–404). Aunque analizaron diferentes antígenos virales en las muestras respiratorias (hAdV, VRS, FLU y PIV) y encontraron cinco pacientes con infección múltiple, no compararon estos pacientes con los que presentaban infecciones simples, probablemente por la baja tasa de coinfección encontrada. Es posible que, bien utilizando otros métodos diagnósticos más sensibles o bien ampliando la muestra, hubiesen encontrado resultados diferentes que hubiesen permitido estudiar el papel de las coinfecciones virales en el desarrollo de asma.

También el estudio COAST (36,290) implicó a las infecciones tempranas asociadas al RV con el desarrollo posterior de asma, observando que, en pacientes con un entorno familiar de asma y/o atopia, las infecciones por dicho virus aumentan el riesgo de asma hasta diez veces, siendo el antecedente de bronquiolitis RV positiva un factor predictor de asma a los seis años, y manteniéndose hasta los 13 años (405). Aunque en las muestras de aspirado nasofaríngeo se analizaron múltiples virus (cultivo para VRS, RV, FLU, PIV, hAdV y otros *Picornavirus* diferentes al RV y RT-PCR para RV en los pacientes con cultivo negativo), en el análisis estadístico tampoco se evaluó el papel de la coinfección viral, por lo que no podemos comparar estos resultados con los obtenidos en nuestra cohorte. También el grupo finlandés de Lehtinen et al., (406) encontró una mayor prevalencia de sibilancias recurrentes y asma hasta siete años después de un episodio de sibilancias por RV en edades tempranas (340,346). Aunque utilizaron diferentes técnicas de detección viral (cultivo, serología, detección antigénica y/o PCR) para la detección de diferentes virus (VRS, RV, hAdV, hCoV, EV, hMPV, PIV y FLU), al realizar el análisis estadístico estratificaron a los pacientes en tres grupos: VRS (identificación única o en coinfección), RV (identificación única o en coinfección) y VRS/RV negativo (detección viral negativa o bien positiva para cualquier virus excepto VRS/RV), por lo que los resultados tampoco son comparables con los obtenidos en nuestro estudio.

Kusel et al., (343) objetivaron que, en pacientes con antecedentes familiares de asma y/o atopia, presentar un episodio de sibilancias por VRS o RV en edades tempranas, aumentaba

el riesgo de asma a los diez años. Describieron que, a esta edad, el 18% de los pacientes habían sido diagnosticados alguna vez de asma, y el 20% habían presentado episodios de sibilancias en los 12 meses previos. Estos datos de prevalencia de asma concuerdan con los encontrados en nuestro estudio, ya que, en nuestra serie, la frecuencia global de asma en la cohorte fue del 21%. Sin embargo, todos sus pacientes provenían de una cohorte seleccionada con predisposición genética para presentar asma y/o atopia, por lo que es posible que la frecuencia de asma en su estudio esté sobreestimada. Por otro lado, aunque realizaron análisis por RT-PCR para diferentes virus (RV, VRS, FLU, PIV, hAdV y hMPV, Coxsackie, Echovirus, EV y hCoV) no analizaron las coinfecciones virales.

El grupo japonés de Takeyama et al., (387) también encontró que presentar un ingreso por sibilancias asociadas a RV suponía un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma. Aunque analizaron múltiples virus mediante RT-PCR y encontraron un 8% de coinfecciones VRS-RV, no las incluyeron en el análisis estadístico y, por tanto, no aportan información del papel de estas en el desarrollo de asma a largo plazo. Quizá el motivo por el que no incluyeron las coinfecciones virales en el análisis fuera que solo encontrasen una tasa del 8%, inferior a la nuestra -21%-.

Otros estudios han demostrado que otros virus diferentes al VRS y RV también se relacionan con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y asma. García-García et al., (77) describieron esta asociación tras las infecciones por hMPV, concluyendo que los pacientes con antecedente de bronquiolitis grave por hMPV tenían mayor riesgo de desarrollar asma a los cinco años. Igualmente, Del Rosal et al., (291) determinaron que el HBoV se asociaba con el asma y las sibilancias recurrentes.

El grupo finlandés de Valkonen et al., (407) objetivó que los pacientes con bronquiolitis asociada a virus respiratorios diferentes al VRS tenían un riesgo tres veces mayor de desarrollar sibilancias recurrentes durante los tres años siguientes al episodio de bronquiolitis aguda en comparación con los pacientes con bronquiolitis asociada a VRS. Aunque se identificaron diferentes virus (VRS, RV, FLU, PIV, hAdV y EV), al realizar el análisis, estratificaron la muestra en tres grupos diferentes (detección positiva para VRS; detección positiva para cualquier virus diferente al VRS; detección viral negativa) pero no analizaron las coinfecciones virales.

Un grupo sueco publicó que, en pacientes con infecciones respiratorias ambulatorias en edades tempranas, el desarrollo de asma era independiente del virus implicado y estaba en relación con el número de episodios de infecciones respiratorias más que con el patógeno viral (408). Aunque también analizaron diferentes virus y encontraron pacientes con infección múltiple, no las incluyeron en el análisis estadístico.

Hasta donde conocemos, solo hemos encontrado dos estudios publicados (Amat et al., y Petrarca et al.,) que evalúen el papel de las coinfecciones virales en el desarrollo de asma. Ambos grupos de trabajo realizaron un seguimiento de los pacientes únicamente hasta los tres años, y ninguno de los dos estudios pudo confirmar la relación entre las coinfecciones virales y el posterior desarrollo de sibilancias recurrentes y/o asma.

Amat et al., (287) realizaron un estudio longitudinal prospectivo en 154 niños menores de un año diagnosticados de bronquiolitis aguda (incluyeron tanto pacientes hospitalizados como aquellos manejados ambulatoriamente) y los siguieron durante tres años. Encontraron una prevalencia global de sibilancias recurrentes a los tres años del 46,8%. Al comparar los pacientes que presentaban sibilancias recurrentes a la edad de tres años frente a los que no las presentaban, no hallaron diferencias estadísticamente significativas ni en el tipo de virus detectado en el episodio de bronquiolitis, ni tampoco en la presencia de coinfección viral. Sin embargo, sí pudieron afirmar que la coinfección VRS-RV durante el episodio de bronquiolitis supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sensibilización alérgica a los tres años. No obstante, estos autores no han publicado resultados de nuevo seguimiento de estos pacientes en edades posteriores, por lo que no podemos comparar con ellos nuestros datos a los 6-9 años.

Petrarca et al., (288) analizaron 486 pacientes menores de un año ingresados por bronquiolitis con detección viral positiva y los siguieron durante tres años. Detectaron un porcentaje de coinfección viral del 11,3%, inferior a la proporción encontrada en nuestra serie (21%). Al comparar las cohortes de pacientes que presentaban infección simple vs. coinfección viral, no encontraron diferencias significativas en el desarrollo de sibilancias recurrentes a la edad de tres años, concluyendo que las coinfecciones virales durante el episodio de bronquiolitis no suponen un mayor riesgo en comparación con las infecciones simples. En base a sus resultados, Petrarca et al., sugieren que la aparición de sibilancias recurrentes después de un episodio de bronquiolitis depende del tipo de virus respiratorio más que del número de virus

detectados. Sin embargo, el período de seguimiento en su estudio fue solo de tres años después del alta, por lo que no pueden concluir nada acerca de la evolución de las coinfecciones y las infecciones simples en edades posteriores. En nuestra serie, tampoco observamos diferencias en ambos grupos en la frecuencia de sibilancias recurrentes (aunque sí en su gravedad) en los primeros años tras la hospitalización, siendo muy elevada en ambos grupos. Sin embargo, a los 6-9 años la frecuencia de asma sí fue significativamente superior en el grupo de coinfección viral.

Aunque algunos de los estudios mencionados previamente inciden en el papel de las infecciones virales -especialmente VRS y RV- en el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma a medio-largo plazo, ninguno analiza el papel de las coinfecciones virales más allá de los tres años. Por otro lado, aunque muchos estudios emplean técnicas de detección viral para múltiples virus, no incluyen las coinfecciones en el análisis estadístico. Sin duda, la implantación sistemática de las técnicas de diagnóstico molecular en los centros de trabajo aumentará las tasas de coinfección viral y permitirá analizar con mayor precisión su repercusión a corto y a largo plazo.

A pesar de que con nuestros resultados no podemos afirmar que la coinfección viral suponga mayor gravedad clínica en el episodio agudo de bronquiolitis, sí podemos afirmar que las coinfecciones virales parecen implicar peor pronóstico a medio plazo en términos de desarrollo de asma, dado que la probabilidad de desarrollar asma a los 6-9 años fue dos veces mayor en los niños con coinfección respecto de los niños con infección viral única. En el cuestionario ISAAC recogido en la visita de seguimiento, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes (coinfección viral vs. infección simple) en las preguntas 2 y 4. La pregunta 2 hace referencia a la presencia de sibilancias durante los últimos 12 meses, y es la que, como se comentó anteriormente, más se ha relacionado con la prevalencia actual de asma en los estudios de validación. La probabilidad de responder afirmativamente a esta pregunta fue casi dos veces mayor en los niños con coinfección, que presentaron una prevalencia de asma de 31% frente al 18% del grupo con infecciones virales únicas.

No hemos encontrado en la literatura estudios similares al nuestro, que analicen el pronóstico a medio plazo, en relación con el desarrollo de asma, de los pacientes con antecedente de bronquiolitis grave con detección viral doble o múltiple, por lo que no podemos

comparar nuestros resultados con otras series, pero sí podemos afirmar que las coinfecciones virales en el episodio agudo confieren un peor pronóstico a medio plazo, aumentando el riesgo de asma.

En nuestro estudio, los pacientes con coinfección viral presentaron mayor morbilidad que los pacientes con infección simple, ya que no solo desarrollaron asma con más frecuencia, sino que esta fue más grave, como demuestra el hecho de que requirieron hospitalización por asma con una frecuencia dos veces mayor que los niños con infección viral única. Los pacientes del grupo con coinfección también refirieron tener más síntomas en los períodos intercrisis que los pacientes del grupo de infección simple, siendo la diferencia casi significativa ($p = 0,06$). Estos datos apoyan firmemente que, en nuestro estudio, las coinfecciones virales se asociaron con mayor gravedad clínica a medio plazo.

Con respecto a la prescripción de tratamiento de mantenimiento antiasmático, no encontramos diferencias entre el grupo de coinfección y el de infección simple en cuanto al porcentaje de pacientes tratados, pero sí en cuanto al tipo de tratamiento prescrito. Así, los niños con antecedente de coinfección viral recibieron con más frecuencia montelukast y la combinación salmeterol/fluticasona que los niños con infección simple. La coinfección fue, además, una de las variables asociadas de manera independiente con la prescripción de salmeterol/fluticasona. El tratamiento del asma en el niño sigue las directrices nacionales e internacionales, recogidas en distintos consensos, muy similares en sus contenidos. En España en general, y en nuestro hospital en particular, el tratamiento se basa en las recomendaciones de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), de la que acaba de publicarse la versión 4.4 (409). Se recomienda siempre el tratamiento escalonado, de acuerdo con la gravedad inicial del asma y con el grado de control alcanzado con la medicación. En general, se considera que la combinación salmeterol/fluticasona está indicada cuando el paciente puede ser clasificado como asma moderada persistente, mientras que montelukast o budesonida serían más adecuados para casos más leves. De nuevo nuestros resultados apuntan en la misma línea, con una mayor repercusión respiratoria a largo plazo de las coinfecciones virales. En el estudio finlandés publicado por Bergroth et al., (410), el 61% de los pacientes con antecedente de ingreso por bronquiolitis con detección viral positiva para RV precisaban tratamiento de mantenimiento un año después del alta, cuatro veces más que los pacientes con infección por VRS, y además, estos pacientes recibían con más frecuencia corticoides sistémicos, implicando

un mayor número de exacerbaciones asmáticas. Aunque entre las variables estudiadas en nuestro estudio no se encuentra la prescripción de corticoides sistémicos, los criterios de ingreso por broncoespasmo en nuestro centro incluyen las crisis asmáticas moderadas-graves, cuyo tratamiento implica la administración de corticoides sistémicos. Por tanto, de manera indirecta podemos afirmar también que los pacientes con coinfección viral (fundamentalmente VRS-RV) requieren más ingresos y reciben más tratamientos con corticoides sistémicos.

PUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR, PRICK TEST CUTÁNEO Y DETERMINACIÓN DE FeNO

ESPIROMETRÍA

En las cohortes clásicas, tanto Sigurs et al., (49–51) como Stein et al., (55) objetivaron una peor función pulmonar en los pacientes que habían presentado una bronquiolitis VRS positiva en comparación con los niños que no presentaron bronquiolitis. En el estudio COAST (36,290) los niños con sibilancias asociadas a RV durante los tres primeros años de vida presentaban también peor función pulmonar que aquellos que habían presentado sibilancias por otros virus o aquellos que nunca habían presentado sibilancias. De igual manera, el seguimiento de la cohorte ALSPAC hasta los 15 años (60,411) demostró que todos los fenotipos de sibilancias, excepto las sibilancias infrecuentes, se asociaban con asma en la adolescencia y presentaban una peor función pulmonar, siendo los fenotipos de mayor riesgo las sibilancias de inicio intermedio (OR 10,9) y las sibilancias persistentes (OR 9,1). Fjaerli et al. (412) realizaron un seguimiento prospectivo a 57 niños ingresados por bronquiolitis aguda y los compararon con 64 controles. Objetivaron que los pacientes que habían requerido ingreso por bronquiolitis en edades tempranas presentaban a los siete años peor función pulmonar, mayor número de episodios de broncoespasmo, y además recibían más tratamiento para el asma que los pacientes sin antecedente de ingreso por bronquiolitis. Sin embargo, al analizar los datos en función de la detección de VRS, no encontraron diferencias entre ambos grupos, por lo que no se puede asumir que el pronóstico a medio plazo dependa únicamente del daño inducido por el VRS. Korppi et al., (403,413) objetivaron que, 20 años después de una infección respiratoria inferior por VRS, los pacientes presentaban mayor frecuencia de asma, peor función pulmonar y mayor reactividad bronquial que el grupo de controles sanos. Concluyeron

que presentar una infección por VRS en la infancia constituía un factor de riesgo independiente para presentar una espirometría alterada.

El grupo de Mikalsen et al., (12) objetivó que los pacientes ingresados por bronquiolitis antes del año de edad presentaban a los 11 años una disminución del $MEF_{25-75\%}$. Este valor ha sido definido por algunos autores como un parámetro más sensible incluso que el FEV_1 para detectar asma e hiperreactividad bronquial y está relacionado con la obstrucción de la pequeña vía aérea bronquial (414).

En nuestro estudio, la mayoría de los niños pertenecientes a ambos grupos (coinfección viral vs. infección viral simple), presentaban valores normales de todos los parámetros de función pulmonar a los 6-9 años. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, excepto en el valor de FEV_1 , discretamente superior en los niños con coinfección. Dado que en nuestro estudio la comparación de la función pulmonar se realizó entre dos grupos de niños con antecedente de bronquiolitis grave y no entre un grupo con bronquiolitis y un grupo control de niños sin este antecedente, no resulta sorprendente que no se observaran diferencias en la función pulmonar entre ambos grupos. Sí se observaron diferencias al comparar los valores de función pulmonar entre los niños con y sin asma a los 6-9 años. Los niños asmáticos presentaban un valor inferior del cociente FEV_1/FVC y de $MEF_{25-75\%}$ en comparación con los niños no asmáticos, aunque también con valores dentro de la normalidad. Zomer-Kooijker et al., (415) analizaron el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma en una cohorte de pacientes con antecedente de bronquiolitis grave VRS positiva. Compararon una cohorte de 549 niños sanos con una cohorte de 159 pacientes que habían precisado ingreso por bronquiolitis VRS positiva. Objetivaron que los pacientes con antecedente de ingreso por bronquiolitis VRS positiva tenían un riesgo 3,2 veces mayor de presentar sibilancias recurrentes y un riesgo 3,1 veces mayor de desarrollar asma a los seis años. Además, estos pacientes presentaban una peor función pulmonar a dicha edad, con valores inferiores de FEV_1 (una diferencia del 6,8% en el valor del FEV_1 predicho), FVC y FEV_1/FVC en comparación con la cohorte de pacientes sanos.

Backman et al., (416) siguieron de forma prospectiva durante 30 años a una cohorte de 43 pacientes con antecedente de ingreso por una infección respiratoria inferior (bronquiolitis y neumonía) VRS positiva y los compararon con 86 controles. Objetivaron que, a los 28-31 años, los pacientes con ingreso por bronquiolitis VRS positiva tenían más asma que los controles.

Además, la cohorte con ingreso por infección respiratoria VRS positiva (bronquiolitis y neumonía) presentaba una peor función pulmonar con valores inferiores de FEV₁ basal y post broncodilatador, así como valores inferiores del cociente FEV₁/FVC. Además, objetivaron que este patrón obstructivo no revertía tras la administración de tratamiento broncodilatador, traduciendo una obstrucción irreversible al flujo espiratorio.

Con respecto a la prueba broncodilatadora, aunque en nuestra serie todos los pacientes presentaron función pulmonar normal, tras la administración de salbutamol se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes en el valor del FEV₁, el cociente FEV₁/FVC y el MEF_{25-75%}, presentando el grupo de coinfección viral valores ligeramente más altos con respecto a las infecciones simples. Nuestros resultados difieren de los encontrados en las cohortes clásicas de Sigurs et al., (49–51) y Stein et al., (55), quienes no encontraron diferencias significativas en los resultados de la espirometría tras la administración de broncodilatadores.

Entre los mecanismos implicados en la disminución de la función pulmonar en pacientes con antecedente de bronquiolitis se han incluido las alteraciones en el desarrollo pulmonar que aparecen desde edades tempranas, así como un daño pulmonar secundario a inflamación mantenida y remodelado a nivel bronquial inducidos por las infecciones virales. En nuestros pacientes observamos ligeras diferencias en el valor de FEV₁ estadísticamente significativas, pero clínicamente muy poco relevantes.

En cuanto a la prueba broncodilatadora, no observamos diferencias significativas en el porcentaje de positividad entre ambos grupos.

No hemos encontrado estudios en la literatura para comparar nuestros resultados con otras series similares a la nuestra que hayan estudiado la función pulmonar de los pacientes con bronquiolitis asociadas a coinfección viral, pero sí podemos aportar nuestros resultados a la literatura. Obviamente, se necesitan más estudios que aporten información acerca del papel de las coinfecciones virales en este tema.

SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA

Globalmente, el 26% de los pacientes presentaron positividad frente a uno o varios neuroalergenos en el prick test cutáneo, sin existir diferencias significativas entre las

infecciones simples y las coinfecciones. Cifras similares encontraron Mikalnsen et al., (12) a partir de su serie de bronquiolitis seguida hasta los 11 años. Describieron una tasa de atopía -definida como positividad al menos a un neumoaérgeno en el prick test- del 24% en los pacientes con antecedente de bronquiolitis antes del año de vida. Ellos compararon a estos pacientes con un grupo control y no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, ni tampoco al comparar los pacientes en función de la infección por VRS. Sigurs et al., (51) encontraron que los pacientes con bronquiolitis grave VRS positiva tenían una frecuencia de atopía a los siete años del 22% cuando se evaluaba mediante la positividad del prick test, o del 32% cuando se evaluaba mediante el test de screening de IgE Phadiatop, cifras completamente superponibles a las observadas en nuestro estudio (49,417). A los 13 años, el 50% de los niños con antecedente de bronquiolitis presentaban sensibilización alérgica frente a 28% en el grupo control, encontrando que, de los niños con bronquiolitis VRS positiva que además tenían asma a los 13 años, el 80% estaban sensibilizados a algún alérgeno (50). Hyvärinen et al., (401) encontraron en su serie finlandesa que, 10-12 años después de una bronquiolitis, el 90% de los pacientes que eran asmáticos presentaban pruebas cutáneas positivas, y afirmaron que la sensibilización alérgica constituye un factor predictor de asma diez años después del episodio de bronquiolitis. Lauhkonen et al., (418) describieron una asociación entre la presencia de rinitis alérgica y pruebas cutáneas de alergia positivas y el desarrollo de asma a los 5-7 años.

INFLAMACIÓN EOSINOFÍLICA (DETERMINACIÓN DE FeNO)

En nuestro estudio, tras analizar el valor del FeNO, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de infección simple y el grupo de coinfección.

En 2011 la Sociedad Americana de Tórax (160) fijó los puntos de corte del valor del FeNO en niños entre 20 y 35 ppb para determinar la ausencia/presencia de inflamación eosinofílica, respectivamente. La mayoría de los pacientes del presente estudio presentaban una determinación de FeNO < 20 ppb, lo que hace difícil establecer una relación entre el valor del FeNO y el desarrollo de asma eosinofílica. Mientras que algunos estudios han relacionado los niveles de FeNO con la presencia de sibilancias persistentes e hiperreactividad bronquial hasta los tres años (419-421), otros autores no han podido demostrarlo en edades posteriores, encontrando resultados similares a los nuestros (422). En nuestro estudio, ningún niño con asma pero sin atopía presentó niveles elevados de FeNO. Estos resultados, en línea con los

obtenidos por Mikalsen et al., (421) sugieren que solo los niños que desarrollan asma atópica presentan inflamación eosinofílica de la vía aérea, traducido por los niveles elevados de FeNO.

FACTORES ASOCIADOS DE MANERA INDEPENDIENTE CON EL DESARROLLO DE ASMA A LOS 6-9 AÑOS

Los resultados del análisis bivariado evidenciaron que, en nuestra población, las variables asociadas con el desarrollo de asma a los 6-9 años fueron: presentar rinitis alérgica, dermatitis atópica o alergia alimentaria, haber presentado una bronquiolitis asociada a coinfección viral en edades tempranas y tener una madre asmática. Tras introducir estas variables en un modelo de regresión logística para evitar posibles factores de confusión, el antecedente de asma materna no mantuvo su asociación independiente con el desarrollo de asma a la edad de 6-9 años, aunque sí mostró cierta tendencia a la asociación. En cambio, las variables rinitis alérgica, alergia alimentaria y dermatitis atópica sí mantuvieron su asociación independiente con el diagnóstico de asma a los 6-9 años. Además, se objetivó que presentar una bronquiolitis grave con detección viral doble o múltiple aumenta 3,2 veces el riesgo de desarrollar asma a los 6-9 años.

Podría argumentarse que quizá los pacientes con antecedente de bronquiolitis asociada a coinfección viral lo suficientemente grave como para requerir ingreso hospitalario proceden de familias con más antecedentes de asma y alergia. Sin embargo, en nuestra muestra, la única diferencia que observamos al respecto fue la frecuencia de asma materna, más elevada precisamente en el grupo de niños con infección simple en el análisis univariado. Esta diferencia, no obstante, no se mantuvo en el análisis multivariante. Lehtinen et al.,(406) objetivaron en su serie finlandesa que el antecedente materno de asma constituía un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sibilancias recurrentes en niños con antecedente de ingreso por sibilancias virales en edades tempranas, y además, pudieron demostrar que la atopia también constituía un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes. En nuestra muestra, a pesar de que, como se ha comentado, el grupo de infección simple presentaba más frecuencia de asma materna e incluso de rinitis alérgica, el asma fue más frecuente en los niños con antecedente de coinfección viral.

La rinitis alérgica se ha descrito como un factor asociado al desarrollo de asma en niños (322) bajo la hipótesis de que los mecanismos patogénicos implicados en la rinitis alérgica y el asma son similares, y postulando que el tracto respiratorio superior e inferior formarían una misma unidad (423,424). Esta hipótesis también sugiere que la rinitis alérgica y el asma son dos entidades relacionadas, que a menudo se dan al mismo tiempo o bien una precede a la otra. La mayoría de los pacientes con asma (tanto alérgica como no alérgica) presentan también rinitis, y muchos pacientes con rinitis alérgica tienen asma o manifestaciones de hiperreactividad bronquial. Entre las recomendaciones de la guía ARIA, se expone como una herramienta clínica eficaz investigar acerca de la presencia de rinitis en pacientes asmáticos y viceversa (425). Nuestros resultados concuerdan con las publicaciones de la guía ARIA, ya que sugieren que la rinitis alérgica supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma a los 6-9 años. Estos pacientes presentan 3,5 veces más riesgo de desarrollar asma a los 6-9 años en comparación con los pacientes sin rinitis alérgica.

También la alergia alimentaria se ha asociado con el desarrollo de asma. Göksor et al., (426) objetivaron que presentar alguna alergia alimentaria antes del año de vida suponía un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma a la edad de ocho años, teniendo los pacientes con alergia hasta cuatro veces más riesgo de desarrollar asma. En nuestra serie, los pacientes con alergia alimentaria presentaron 2,6 veces más riesgo de desarrollar asma a los 6-9 años en comparación con los pacientes no alérgicos.

Lukkarinen et al., (340) sugirieron que la dermatitis atópica supone un factor de riesgo para el desarrollo de asma alérgica a los ocho años en pacientes con antecedente de bronquiolitis. En la misma línea se encuentran los resultados de Göksor et al., (426), que objetivaron que los pacientes con dermatitis atópica durante el primer año de vida tenían más riesgo de asma a los ocho años, así como los resultados de Kusel et al., (316) que encontraron que la presencia de dermatitis atópica a los cinco y diez años estaba asociada al desarrollo de asma a los diez años. En la cohorte costarricense de Soto-Martínez (427) también la dermatitis atópica resultó ser un factor para el desarrollo de asma. En nuestra serie, presentar dermatitis atópica supuso un riesgo 2,3 veces mayor de desarrollar asma a los 6-9 años.

También la presencia de asma en los progenitores es un importante factor de riesgo para el desarrollo de asma en los niños (345,348,426). Kurukulaaratchy et al., (428) objetivaron que el asma materna constituía un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma

en los niños a la edad de diez años. Göksor et al., (426) por su parte, objetivaron que la presencia de asma, eccema o rinoconjuntivitis en los padres suponía un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma a los ocho años. En nuestra serie, los pacientes asmáticos tenían madres asmáticas con el doble de frecuencia que los no asmáticos. Sin embargo, tanto el porcentaje de padres como de hermanos asmáticos fue similar en ambas cohortes. Estos resultados son similares a los obtenidos por Brandao et al., (344) que objetivaron que los pacientes con antecedente de asma en uno de los progenitores que desarrollan una bronquiolitis aguda durante el primer año de vida tienen un riesgo 2,6 veces mayor de presentar asma a los seis años. En nuestra muestra no encontramos diferencias entre ambas cohortes (asma vs. no asma) en el resto de los antecedentes familiares.

También el antecedente de ingreso por bronquiolitis grave asociada a coinfección viral mantuvo su asociación independiente con el diagnóstico de asma a los 6-9 años, aumentando el riesgo de desarrollarla 3,2 veces.

Por lo tanto, podemos concluir que tanto presentar rinitis alérgica como alergia alimentaria, dermatitis atópica y un episodio de bronquiolitis grave asociada a coinfección viral doble o múltiple antes de los dos años, son factores de riesgo independientes para el desarrollo de asma a los 6-9 años.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las fortalezas de nuestro estudio señalamos, en primer lugar, el diseño prospectivo y seguimiento longitudinal de los pacientes, con la consiguiente aportación a la literatura de un seguimiento a medio plazo de los pacientes con antecedente de bronquiolitis grave por coinfección viral antes de los dos años. Todos nuestros pacientes tienen detección viral positiva, lo que supone una población considerable de pacientes con muestras respiratorias analizadas con el uso de una PCR múltiple que detecta 16 virus respiratorios diferentes.

Consideramos que el tamaño de la muestra estudiada es adecuado, incluyendo 244 pacientes con seguimiento al menos telefónico a los 6-9 años. Además, destaca la alta tasa de seguimiento clínico, ya que 181 pacientes acudieron a la consulta (74%), en la que se realizaron pruebas de función pulmonar, prick test cutáneos y determinación de FeNO, lo que aporta

potencia al estudio. Así mismo, destaca la recogida de pacientes con episodio de bronquiolitis durante tres años consecutivos, lo que podría minimizar las diferencias interanuales en la estacionalidad de los virus.

Entre las limitaciones de nuestro estudio cabe destacar que, aunque la detección viral en aspirado nasofaríngeo por PCR ha constituido un gran avance en el conocimiento de las infecciones virales, la positividad de dicha prueba no implica necesariamente una infección aguda, ya que, según la literatura, esta prueba puede resultar positiva hasta en un 5% de pacientes asintomáticos (429). A pesar de que la muestra no es pequeña, un tamaño muestral mayor, podría ser capaz de discriminar una posible asociación con factores de riesgo que no ha sido posible determinar en el análisis multivariante.

Por otra parte, en la consulta de seguimiento realizada a los pacientes entre los 6-9 años, algunos datos fueron recogidos de forma retrospectiva a través de un cuestionario realizado a los padres, lo cual podría haber conllevado a la aparición de un sesgo de memoria.

Dado que todos los pacientes evaluados precisaron ingreso hospitalario, los datos obtenidos en este estudio no son generalizables a otros pacientes con episodios de bronquiolitis menos graves.

Con la implantación de las técnicas de detección viral como método de diagnóstico virológico se ha demostrado que las infecciones virales dobles o múltiples son frecuentes, y, aunque hay controversia al respecto, los resultados de algunos estudios -entre los que se encuentra el nuestro- sugieren que las coinfecciones implican una mayor gravedad clínica. Hacen falta más estudios que confirmen nuestros resultados y ayuden a dilucidar el papel de las coinfecciones en el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma.

IMPLICACIONES DEL ESTUDIO

El seguimiento de nuestra cohorte de pacientes con bronquiolitis hasta los 6-9 años ha puesto de manifiesto que los pacientes con coinfección viral presentan mayor riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes y asma a esta edad. Consideramos que este hallazgo es importante a nivel clínico dada la morbilidad que implica padecer asma, además de los costes económicos derivados de la asistencia sanitaria que precisan estos pacientes.

Si tras el episodio agudo de bronquiolitis, el paciente con infección viral doble o múltiple recibiera un seguimiento estrecho a nivel respiratorio que incluyera estudio de la función pulmonar y tratamiento preventivo del asma, es posible que pudiese reducirse la morbilidad respiratoria a largo plazo.

Sin embargo, son necesarios más estudios para entender el verdadero papel de las coinfecciones virales en el desarrollo de asma.

CONCLUSIONES

Los resultados anteriormente expuestos nos han permitido obtener las siguientes conclusiones:

1. El 21% de los pacientes ingresados por bronquiolitis presentaron infección viral doble o múltiple. Las coinfecciones más frecuentes en nuestra serie fueron las infecciones duales, principalmente VRS-RV y VRS-HBoV.
2. La frecuencia global de asma a la edad de 6-9 años en nuestra serie fue del 21%. Esta prevalencia fue casi dos veces mayor en los pacientes que presentaron coinfección viral (31%) en comparación con los pacientes que habían presentado infección simple (18%).
3. Presentar una bronquiolitis grave con detección viral positiva doble o múltiple durante los dos primeros años de vida constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma a los 6-9 años, con una probabilidad casi tres veces superior en comparación con la infección viral simple.
4. La prevalencia de asma encontrada en los pacientes con antecedente de bronquiolitis grave por coinfección fue tres veces superior a la prevalencia de asma en la población general, lo que podría subrayar el papel de las coinfecciones virales en el desarrollo de asma.
5. La coinfección viral se asocia con mayor morbilidad respiratoria a medio plazo. Los pacientes con antecedente de coinfección tienen, no solo mayor riesgo de desarrollar asma, sino, además, de que esta sea más grave, precisando hospitalización con el doble de frecuencia que los pacientes con infección simple.
6. Presentar una bronquiolitis con coinfección viral en edades tempranas supone un riesgo dos veces mayor de precisar tratamiento de mantenimiento antiasmático. Así mismo, la rinitis alérgica, el tabaquismo materno y el antecedente materno de atopia se asocian con mayor probabilidad de recibir tratamiento de mantenimiento antiasmático.
7. La rinitis alérgica, el tabaquismo materno y la bronquiolitis asociada a coinfección viral en edades tempranas son factores de riesgo independientes para precisar tratamiento con montelukast en la infancia.
8. Los pacientes con antecedente de coinfección viral en el episodio de bronquiolitis precisan con el doble de frecuencia tratamiento con la asociación corticoides

inhalados y agonistas beta-2 de acción prolongada que los que presentan una infección viral simple.

9. Haber presentado una bronquiolitis grave con coinfección viral, presentar infiltrado/atelectasia durante el episodio agudo de bronquiolitis, así como presentar rinitis alérgica y tener hermanos asmáticos suponen factores de riesgo independientes para precisar tratamiento con corticoides inhalados y beta-2 agonistas de acción prolongada.
10. En base a nuestros resultados, creemos que sería recomendable llevar a cabo un seguimiento estrecho a los pacientes con antecedente de ingreso por bronquiolitis con coinfección viral, orientado a evitar los factores de riesgo asociados al desarrollo de asma, así como a instaurar un tratamiento antiasmático precoz en los casos seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*. 2016;374(1):62–72.
2. Leader S, Kohlhasse K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2003;143(5):127–32.
3. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *J Am Med Assoc*. 1999;282(15):1440–6.
4. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474–502.
5. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):883–7.
6. García García ML, Korta Murua J, Callejón Callejón A. Bronquirolitis aguda viral. *Protoc diagn ter pediatr*. 2017;1:85–102.
7. Green CA, Yeates D, Goldacre A, Sande C, Parslow RC, McShane P, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child*. 2016;101(2):140–6.
8. García-García ML, Calvo Rey C, Del Rosal Rabes T. Pediatric asthma and viral infection. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(5):269–73.
9. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Vázquez MC, Frías ME, Pérez-Breña P, et al. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *J Clin Virol*. 2008;42(3):268–72.
10. Mcconnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name. *Am J Dis Child*. 1983;137(1):11–3.
11. Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, Bonci E, Salvadei S, Scagnolari C, et al. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *Eur Respir J*. 2012;39(2):396–402.

12. Mikalsen IB, Halvorsen T, Øymar K. The outcome after severe bronchiolitis is related to gender and virus. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(4):391–8.
13. Oñoro G, Pérez Suárez E, Iglesias Bouzas MI, Serrano A, Martínez De Azagra A, García-Teresa MA, et al. Bronquiolitis grave. Cambios epidemiológicos y de soporte respiratorio. *An Pediatr*. 2011;74(6):371–6.
14. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(Suppl. A):119–26.
15. García-García ML, Calvo C, Pérez-Breña P, De Cea JM, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(9):863–71.
16. Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, Sullivan AF, Forgey TF, Clark S, et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics*. 2012;130(3):e492–500.
17. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(3):213–7.
18. Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, Keness Y, Wolf D, Amirav I, et al. Sole pathogen in acute bronchiolitis: Is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(1):e7–10.
19. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008;15(2):111–8.
20. García CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1453–60.
21. Che D, Nicolau J, Bergounioux J, Perez T, Bitar D. Bronchiolite aigüe du nourrisson en France: bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. *Arch Pediatr*. 2012;19(7):700–6.

22. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013;132(2):e341–8.
23. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997–2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(1):5–9.
24. Caudri D, Wijga A, Gehring U, Smit HA, Brunekreef B, Kerkhof M, et al. Respiratory symptoms in the first 7 years of life and birth weight at term: the PIAMA birth cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(10):1078–85.
25. Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, Smout RJ. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr*. 2003;143(5):142–9.
26. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, Macias CG, Fisher ES, Barcega B, et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1194–201.
27. Jafri HS, Wu X, Makari D, Henrickson KJ. Distribution of respiratory syncytial virus subtypes A and B among infants presenting to the emergency department with lower respiratory tract infection or apnea. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):335–40.
28. Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *Ann Emerg Med*. 2006;48(4):441–7.
29. Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, Joosten KF, Rothbarth PH, Ott A, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr*. 1998;157(4):331–5.
30. Bruhn FW, Mokrohisky ST, McIntosh K. Apnea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants. *J Pediatr*. 1977;90(3):382–6.
31. Church NR, Anas NG, Hall CB, Brooks JG. Respiratory syncytial virus-related apnea in infants. Demographics and outcome. *Am J Dis Child*. 1984;138(3):247–50.
32. Anas N, Boettlich C, Hall CB, Brooks JG. The association of apnea and respiratory syncytial virus infection in infants. *J Pediatr*. 1982;101(1):65–8.

33. Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *J Pediatr*. 2009;155(5):728–33.
34. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(2):119–26.
35. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 2007;150(4):429–33.
36. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):667–72.
37. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P, Baeza-Bacab M, Leite AM, et al. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: Variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65(11):1004–9.
38. Brand P, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1096–110.
39. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Wayne J. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133–8.
40. Bisgaard H, Szeftler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(8):723–8.
41. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(11):1123–9.
42. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Österback R, Van Den Hoogen B, Osterhaus A, et al. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(6):1095–101.
43. Jackson DJ, Gern JE, Lemanske RF. The contributions of allergic sensitization and

- respiratory pathogens to asthma inception. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):659–65.
44. García-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand P. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(5):878–88.
 45. Snijders BE, Thijs C, Dagnelie PC, Stelma FF, Mommers M, Kummeling I, et al. Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA Study). *J Pediatr*. 2007;151(4):347–51.
 46. Bercedo-Sanz A, Lastra-Martínez L, Pellegrini-Belinchón J, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, García-Marcos L. Wheezing and risk factors in the first year of life in Cantabria, Spain. The EISL study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(6):543–52.
 47. Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Mallol J, et al. International study of wheezing in infants (EISL): validation of written questionnaire for children aged below 3 years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):35–42.
 48. Wittig HJ, Glaser J. The relationship between bronchiolitis and childhood asthma; a follow-up study of 100 cases of bronchiolitis. *J Allergy*. 1959;30(1):19–23.
 49. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1501–7.
 50. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):137–41.
 51. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65(12):1045–52.
 52. Taussig LM, Wright AL, Morgan WJ, Harrison HR, Ray CG. The Tucson children's respiratory study: I. Design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children. *Am J Epidemiol*. 1989;129(6):1219–31.

53. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):661–75.
54. Lebowitz MD, Burrows B. Tucson epidemiologic study of obstructive lung diseases. II: Effects of in-migration factors on the prevalence of obstructive lung diseases. *Am J Epidemiol*. 1975;102(2):153–63.
55. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354(9178):541–5.
56. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*. 1997;52(11):946–52.
57. Martínez FD. What have we learned from the Tucson children's respiratory study? *Paediatr Respir Rev*. 2002;3(3):193–7.
58. ALSPAC web page: <http://www.ich.bris.ac.uk/alspac.html>.
59. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3 1/2 years. *Int J Epidemiol*. 2001;30(6):1473–84.
60. Henderson J, Granell R, Heron J, Sheriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*. 2008;63(11):974–80.
61. Brunekreef B, Smit J, de Jongste J, Neijens H, Gerritsen J, Postma D, et al. The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study: design and first results. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(s15):55–60.
62. Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1505–12.

63. Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, Guillemot-Lambert N, Saint-Pierre P. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):103–10.
64. Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, et al. Global strategy for asthma management and prevention: 2018 update. *Eur Respir J*. 2018;31(1):143–78.
65. Global Initiative for Asthma. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Global Initiative for Asthma. 2012.
66. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012;12(1).
67. Global Asthma Network The Global Asthma Report [Internet]. 2018. Available from: www.globalasthmanetwork.org
68. Lai C, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):476–83.
69. Akdis CA, Agache I. Global atlas of asthma. Available from: www.eaaci.org
70. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483–91.
71. Beasley R, Ellwood P, Asher I. International patterns of the prevalence of pediatric asthma. *Pediatr Clin North Am*. 2003;50(3):539–53.
72. Asher MI. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998;12(2):315–35.
73. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WOC, von Mutius E, Strachan DP, et al. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II):

- rationale and methods. *Eur Respir J*. 2004;24(3):406–12.
74. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(1):10–6.
 75. Calvo C, García-García ML, Pozo F, Paula G, Molinero M, Calderon A, et al. Respiratory syncytial virus coinfections with rhinovirus and human bocavirus in hospitalized children. *Med (United States)*. 2015;94(42):e1788.
 76. Calvo C, García-García ML, Pozo F, Carballo D, Martínez-Monteserín E, Casas I. Infections and coinfections by respiratory human bocavirus during eight seasons in hospitalized children. *J Med Virol*. 2016;88(12):2052–8.
 77. García-García ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(5):458–64.
 78. Goksör E, Åmark M, Alm B, Ekerljung L, Lundbäck B, Wennergren G. High risk of adult asthma following severe wheezing in early life. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(8):789–97.
 79. Ruotsalainen M, Piippo-Savolainen E, Hyvärinen MK, Korppi M. Adulthood asthma after wheezing in infancy: a questionnaire study at 27 years of age. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2010;65(4):503–9.
 80. Backman K, Piippo-Savolainen E, Ollikainen H, Koskela H, Korppi M. Increased asthma risk and impaired quality of life after bronchiolitis or pneumonia in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(4):318–25.
 81. Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;56(2):219–33.
 82. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–73.
 83. Hekking P, Bel E. Developing and emerging clinical asthma phenotypes. *J Allergy Clin*

- Immunol Pract. 2014;2(6):671–80.
84. Torén K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common – A systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med*. 2009;9(1):7.
 85. Kalliola S, Pelkonen AS, Malmberg LP, Sarna S, Hämäläinen M, Mononen I, et al. Maternal smoking affects lung function and airway inflammation in young children with multiple-trigger wheeze. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):730–5.
 86. Gilliland FD, Islam T, Berhane K, Gauderman WJ, McConnell R, Avol E, et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(10):1094–100.
 87. Carlsen K, Carlsen K. Respiratory effects of tobacco smoking on infants and young children. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(1):11–20.
 88. Hayde M, Bernaschek G, Stevenson DK, Knight GJ, Haddow JE, Widness JA. Antepartum fetal and maternal carboxyhemoglobin and cotinine levels among cigarette smokers. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 1999;88(3):327–31.
 89. Hollams EM, De Klerk NH, Holt PG, Sly PD. Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(4):401–7.
 90. Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A, Eckers N, Zepp F, Nitsche O, et al. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: A german birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):979–88.
 91. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383(9928):1581–92.
 92. O'Connor GT, Neas L, Vaughn B, Kattan M, Mitchell H, Crain EF, et al. Acute respiratory health effects of air pollution on children with asthma in US inner cities. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1133–9.
 93. Nishimura KK, Galanter JM, Roth LA, Oh SS, Thakur N, Nguyen EA, et al. Early-Life air

- pollution and asthma risk in minority children the GALA II and SAGE II studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(3):309–18.
94. Perez L, Declercq C, Iníguez C, Aguilera I, Badaloni C, Ballester F, et al. Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network). *Eur Respir J*. 2013;42(3):594–605.
 95. McCullough SD, Duncan KE, Swanton SM, Dailey LA, Diaz-Sanchez D, Devlin RB. Ozone induces a proinflammatory response in primary human bronchial epithelial cells through mitogen-activated protein kinase activation without nuclear factor- κ B activation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;51(3):426–35.
 96. Gleason JA, Bielory L, Fagliano JA. Associations between ozone, PM_{2.5}, and four pollen types on emergency department pediatric asthma events during the warm season in New Jersey: A case-crossover study. *Environ Res*. 2014;132:421–9.
 97. Storms W, Weiler JM, Bonini S, Capão-Filipe M, Craig T, Randolph C, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group Report: Exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1349–58.
 98. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American thoracic society clinical practice guideline: Exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(9):1016–27.
 99. Pasnick SD, Carlos WG, Arunachalam A, Celestin FM, Parsons JP, Hallstrand TS, et al. Exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1651–2.
 100. Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, Boushey HA, Camargo CA, Gern J, et al. Asthma outcomes: exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3 Suppl):S34–48.
 101. Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chané P, et al. Frequent exacerbators - a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(2):212–21.
 102. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):744–8.

103. Amelink M, de Nijs SB, Berger M, Weersink EJ, ten Brinke A, Sterk PJ, et al. Non-atopic males with adult onset asthma are at risk of persistent airflow limitation. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):769–74.
104. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Rev Neurol*. 2010;50(2):109–16.
105. Amelink M, De Nijs SB, De Groot JC, Van Tilburg PMB, Van Spiegel PI, Krouwels FH, et al. Three phenotypes of adult-onset asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013;68(5):674–80.
106. Ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(1):63–9.
107. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998;339(17):1194–200.
108. James AL, Palmer LJ, Kick E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, et al. Decline in lung function in the Busselton health study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):109–14.
109. Anees W, Moore VC, Burge PS. FEV₁ decline in occupational asthma. *Thorax*. 2006;61(9):751–5.
110. Sexton P, Black P, Wu L, Sommerville F, Hamed M, Metcalf P, et al. Fixed airflow obstruction among nonsmokers with asthma: A case-comparison study. *J Asthma*. 2013;50(6):606–12.
111. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J*. 2004;24(1):122–8.
112. Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(4):830–7.
113. Brightling CE. Cough due to asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Lung*.

- 2010;188(SUPPL.):S13-7.
114. Dicpinigaitis P. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 SUPPL):75S-79S.
 115. [No authors listed]. Age of onset of asthma. *Lancet*. 1971;2(7722):477.
 116. Amelink M, De Groot JC, De Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Severe adult-onset asthma: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):336–41.
 117. De Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G, et al. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):228–35.
 118. De Groot JC, Storm H, Amelink M, de Nijs SB, Eichhorn E, Reitsma BH, et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res*. 2016;2(2):00100–2015.
 119. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):101–8.
 120. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):218–24.
 121. World Health Organization. Childhood overweight and obesity. Available from: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>
 122. Centers for Disease Control. Obesity/Weight status [Internet]. Available from: https://nccd.cdc.gov/dnpao_dtm/rdPage.aspx?rdReport=DNPAO_DTM.ExploreByTopic&isClass=OWS&isTopic=OWS1&go=GO
 123. Boulet L. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):8–21.
 124. Boulet L, Cormiers A. The link between obesity and asthma: a Canadian perspective. *Can Respir J*. 2007;14(4):217–20.
 125. Sideleva O, Black K, Dixon AE. Effects of obesity and weight loss on airway physiology and inflammation in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(4):455–8.

126. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur A, Bucknall C, et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One*. 2014;9(7):e102987.
127. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1557–63.
128. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):897–910.
129. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):661–6.
130. Sonnenschein-Van Der Voort AMM, Arends LR, De Jongste JC, Annesi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1317–29.
131. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):507–11.
132. Van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2008;63(5):570–4.
133. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(2):112–9.
134. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*. 2013;19(8):977–9.
135. Hargreave FE. Quantitative sputum cell counts as a marker of airway inflammation in clinical practice. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(1):102–6.
136. Zhang XY, Simpson JL, Powell H, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin Exp*

- Allergy. 2014;44(9):1137–45.
137. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O’Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2):475–8.
 138. Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, Romano F, Balzano G, Migliori GB, et al. Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):1172–4.
 139. Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, Yancey SW, Ortega HG. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(4):531–6.
 140. Wu W, Bleecker E, Moore W, Busse WW, Castro M, Chung KF, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1280–8.
 141. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*. 2013;382(9901):1360–72.
 142. Ghebre MA, Bafadhel M, Desai D, Cohen SE, Newbold P, Rapley L, et al. Biological clustering supports both “dutch” and “british” hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):63–72.
 143. Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, Horowitz D, Ma K, Branigan P, et al. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res*. 2016;17(1):1–21.
 144. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, Pandis I, Bansal AT, Bel EH, Auffray C, Compton CH, Bisgaard H, Bucchioni E, Caruso M, Chanez P, Dahlén B, Dahlen SE, Dyson K, Frey U, Geiser T, Gerhardsson de Verdier M, Gibeon D, Guo YK, H CKU-BSG. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1308–21.
 145. Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax*. 2010;65(5):384–90.
 146. Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, Vestal PL, Li H, Peters SP, et al. Analyses of asthma

- severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1028–36.
147. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006;11(1):54–61.
 148. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, et al. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(6):612–9.
 149. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002;57(10):875–9.
 150. Thomas RA, Green RH, Brightling CE, Birring SS, Parker D, Wardlaw AJ, et al. The influence of age on induced sputum differential cell counts in normal subjects. *Chest*. 2004;126(6):1811–4.
 151. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(7):835–46.
 152. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1001–8.
 153. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
 154. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324–43.
 155. Levy ML, Quanjer PH, Rachel B, Cooper BG, Holmes S, Small IR. Diagnostic spirometry in Primary Care: proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations. *Prim Care Respir J*. 2009;18(3):130–47.

156. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012;67(1):18–24.
157. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1049–62.
158. Dreborg S, Frew A. Position Paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy.* 1993;48(14 Suppl):48–82.
159. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):290–300.
160. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602–15.
161. See KC, Christiani DC. Normal values and thresholds for the clinical interpretation of exhaled nitric oxide levels in the US general population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010. *Chest.* 2013;143(1):107–16.
162. Bjermer L, Alving K, Diamant Z, Magnussen H, Pavord I, Piacentini G, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med.* 2014;108(6):830–41.
163. Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory syncytial virus: the influence of serotype and genotype variability on clinical course of infection. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1717.
164. Barr FE, Graham BS. Respiratory syncytial virus infection: clinical features and diagnosis [Internet]. 2018. Available from: www.uptodate.com
165. Hall CB, Douglas RG, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun.* 1981;33(3):779–83.
166. Hall CB, Gordon Douglas R, Geiman JM. Quantitative shedding patterns of respiratory

- syncytial virus in infants. *J Infect Dis.* 1975;132(2):151–6.
167. Kulkarni H, Smith CM, Lee DDH, Hirst RA, Easton AJ, O’Callaghan C. Evidence of respiratory syncytial virus spread by aerosol. Time to revisit infection control strategies? *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(3):308–16.
 168. Gralton J, Tovey ER, Mclaws ML, Rawlinson WD. Respiratory virus RNA is detectable in airborne and droplet particles. *J Med Virol.* 2013;85(12):2151–9.
 169. Hall, CB, Walsh EE, Schnabel, KC, Long, CE, McConnochie, KM, Hildreth, SW, Anderson L. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis.* 1990;162(6):1283–90.
 170. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1991;163(4):693–8.
 171. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med.* 1979;300(10):530–4.
 172. Glezen WP, Paredes, A, Allison, JE, Taber, LH, Frank A. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr.* 1981;98(5):708–15.
 173. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, Meakins T, Aaby P, Simoes E. Seasonal variation of maternally derived respiratory syncytial virus antibodies and association with infant hospitalizations for respiratory syncytial virus. *J Pediatr.* 2009;154(2):296–8.
 174. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588–98.
 175. Rose EB, Wheatley A, Langley G, Gerber S, Haynes A. Respiratory syncytial virus seasonality — United States, 2014–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(2):71–6.

176. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory syncytial virus seasonality: a global overview. *J Infect Dis.* 2018;217(9):1356–64.
177. Kimberlin. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. 28ª. Red Book: Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Editorial Médica Panamericana; 2011. 733–742 p.
178. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr.* 2000;137(6):865–70.
179. Sheridan-Pereira M, Murphy J, Sloan J, Crispino G, Leahy A, Corcoran JD, et al. Respiratory syncytial virus preterm (32–36 Completed Weeks of Gestation) risk estimation measure for RSV hospitalization in Ireland. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(1):19–24.
180. Gijtenbeek RG, Kerstjens JM, Reijneveld SA, Duiverman EJ, Bos AF, Vrijlandt EJ. RSV infection among children born moderately preterm in a community-based cohort. *Eur J Pediatr.* 2015;174(4):435–42.
181. Maedel C, Kainz K, Frischer T, Reinweber M, Zacharasiewicz A. Increased severity of respiratory syncytial virus airway infection due to passive smoke exposure. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(9):1299–306.
182. Beckhaus AA, Castro-Rodriguez JA. Down syndrome and the risk of severe RSV infection: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2018;142(3):e20180225.
183. El Saleeby CM, Somes GW, DeVincenzo JP, Gaur AH. Risk factors for severe respiratory syncytial virus disease in children with cancer: the importance of lymphopenia and young age. *Pediatrics.* 2008;121(2):235–43.
184. Anderson NW, Binnicker MJ, Harris DM, Chirila RM, Brumble L, Mandrekar J, et al. Morbidity and mortality among patients with respiratory syncytial virus infection: a 2-year retrospective review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;85(3):367–71.
185. Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J, Roth D, Fisker N, Kongstad T, et al. Risk factors for

- respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. *Arch Dis Child*. 2009;94(10):785–9.
186. Kuhdari P, Brosio F, Malaventura C, Stefanati A, Orsi A, Icardi G, et al. Human respiratory syncytial virus and hospitalization in young children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):50.
 187. Halasa N, Ramilo O, Butt W, Pires MR, Thamthitiwat S, Lopez O, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Heal*. 2017;5(10):e984–91.
 188. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545–55.
 189. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(4):556–69.
 190. McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE, Roghmann KJ. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr*. 1990;117(1 PART 1):52–62.
 191. Erez DL, Yarden-Bilavsky H, Mendelson E, Yuhas Y, Ashkenazi S, Nahum E, et al. Apnea induced by respiratory syncytial virus infection is not associated with viral invasion of the central nervous system. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(8):880–1.
 192. Rayyan M, Naulaers G, Daniels H, Allegaert K, Debeer A, Devlieger H. Characteristics of respiratory syncytial virus-related apnoea in three infants. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2004;93(6):847–9.
 193. Hendley JO. Clinical virology of rhinoviruses. *Adv Virus Res*. 1999;54:453–66.
 194. Palmenberg AC, Spiro D, Kuzmickas R, Wang S, Djikeng A, Rathe JA, et al. Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. *Science* (80-). 2009;324(5923):55–9.
 195. Adler FR, Stockmann C, Ampofo K, Pavia AT, Byington CL. Transmission of rhinovirus in the Utah BIG-LoVE families: consequences of age and household structure. *PLoS*

- One. 2018;13(7):e0199388.
196. Peltola V, Waris M, Kainulainen L, Kero J, Ruuskanen O. Virus shedding after human rhinovirus infection in children, adults and patients with hypogammaglobulinaemia. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(7):E322-7.
 197. Miller EK, Edwards KM, Weinberg GA, Iwane MK, Griffin MR, Hall CB, et al. A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):98–104.
 198. Peltola V, Waris M, Österback R, Susi P, Ruuskanen O, Hyypiä T. Rhinovirus transmission within families with children: incidence of symptomatic and asymptomatic infections. *J Infect Dis.* 2008;197(3):382–9.
 199. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy - The first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):66–71.
 200. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Pozo F, Flecha IC, Pérez-Breña P. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(10):904–8.
 201. Heymann PW, Platts-Mills TAE, Johnston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(Supplement):S217–22.
 202. Boivin G, Mackay I, Sloots TP, Madhi S, Freymuth F, Wolf D, Shemer-Avni Y, Ludewick H, Gray G LE. Global genetic diversity of human metapneumovirus fusion gene. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(6):1154–7.
 203. Mackay I, Bialasiewicz S, Jacob K, McQueen E, Arden K, Nissen M, et al. Genetic diversity of human metapneumovirus over 4 consecutive years in Australia. *J Infect Dis.* 2006;193(12):1630–3.
 204. Crowe J. Human metapneumovirus infections [Internet]. 2018. Available from: www.uptodate.com

205. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7(6):719–24.
206. Boivin G, Abed Y, Pelletier G, Ruel L, Moisan D, Côté S, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis*. 2002;186(9):1330–4.
207. Nissen MD, Siebert DJ, Mackay IM, Sloots TP, Withers SJ. Evidence of human metapneumovirus in Australian children. *Med J Aust*. 2002;176(4):188.
208. Peret TC, Boivin G, Li Y, Couillard M, Humphrey C, Osterhaus AD, et al. Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *J Infect Dis*. 2002;185(11):1660–3.
209. Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(9):897–901.
210. Jartti T, Van Den Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus A, Ruuskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet*. 2002;360(9343):1393–4.
211. Feikin DR, Njenga MK, Bigogo G, Aura B, Aol G, Audi A, et al. Etiology and incidence of viral and bacterial acute respiratory illness among older children and adults in rural western Kenya, 2007–2010. *PLoS One*. 2012;7(8):e43656.
212. Wang Y, Chen Z, Yan YD, Guo H, Chu C, Liu J, et al. Seasonal distribution and epidemiological characteristics of human metapneumovirus infections in pediatric inpatients in Southeast China. *Arch Virol*. 2013;158(2):417–24.
213. Moe N, Stenseng IH, Krokstad S, Christensen A, Skanke LH, Risnes KR, et al. The Burden of Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus Infections in Hospitalized Norwegian Children. *J Infect Dis*. 2017;216(1):110–6.
214. Peiris JSM, Tang WH, Chan KH, Khong PL, Guan Y, Lau YL, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(6):628–33.

215. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med*. 2004;350(5):443–50.
216. Døllner H, Risnes K, Radtke A, Nordbø S. Outbreak of human metapneumovirus infection in norwegian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(5):436–40.
217. Haynes AK, Fowlkes AL, Schneider E, Mutuc JD, Armstrong GL, Gerber SI. Human metapneumovirus circulation in the United States, 2008 to 2014. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20152927.
218. Esper F, Martinello RA, Boucher D, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, et al. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged. *J Infect Dis*. 2004;189(8):1388–96.
219. Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, Weinberg GA, Hall CB, Szilagyi PG, et al. Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med*. 2013;368(7):633–43.
220. Williams JV, Wang CK, Yang CF, Tollefson SJ, House FS, Heck JM, et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J Infect Dis*. 2006;193(3):387–95.
221. Boivin G, De Serres G, Côté S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(6):634–40.
222. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A, Tsolia M, Gourgiotis D, Liapi-Adamidou G, et al. Human metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol*. 2004;30(3):267–70.
223. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(3):372–5.
224. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus

- is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2005;191(3):382–6.
225. König B, König W, Arnold R, Werchau H, Ihorst G, Forster J. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol.* 2004;42(10):4632–5.
 226. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;102(36):12891–6.
 227. Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, Ratcliff RM. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog.* 2009;5(4):e1000391.
 228. Kapoor A, Slikas E, Simmonds P, Chieochansin T, Naeem A, Shaukat S, et al. A newly identified bocavirus species in human stool. *J Infect Dis.* 2009;199(2):196–200.
 229. Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, Li L, Bodhidatta L, Sethabutr O, et al. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis.* 2010;201(11):1633–43.
 230. Peltola V, Söderlund-Venermo M, Jartti T. Human bocavirus infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(2):178–9.
 231. Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Söderlund-Venermo M. Human bocavirus-the first 5 years. *Rev Med Virol.* 2012;22(1):46–64.
 232. Calvo C, García-García ML, Pozo F, Carvajal O, Pérez-Breña P, Casas I. Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(8):677–80.
 233. Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, Arden KE, Nissen MD, Mackay IM. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol.* 2006;35(1):99–102.
 234. Kaplan NM, Dove W, Abu-Zeid AF, Shamoon HE, Abd-Eldayem SA, Hart CA. Human bocavirus infection among children, Jordan. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(9):1418–20.

235. Munoz FM. Seasonal influenza in children: clinical features and diagnosis [Internet]. 2019. Available from: www.uptodate.com
236. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017;390(10095):697–708.
237. Bischoff WE, Reid T, Russell GB, Peters TR. Transocular entry of seasonal influenza-attenuated virus aerosols and the efficacy of Ng5 respirators, surgical masks, and eye protection in humans. *J Infect Dis*. 2011;204(2):193–9.
238. Bischoff WE, Swett K, Leng I, Peters TR. Exposure to influenza virus aerosols during routine patient care. *J Infect Dis*. 2013;207(7):1037–46.
239. Wong BC, Lee N, Li Y, Chan PK, Qiu H, Luo Z, et al. Possible role of aerosol transmission in a hospital outbreak of influenza. *Clin Infect Dis*. 2010;51(10):1176–83.
240. Noti JD, Lindsley WG, Blachere FM, Cao G, Kashon ML, Thewlis RE, et al. Detection of infectious influenza virus in cough aerosols generated in a simulated patient examination room. *Clin Infect Dis*. 2012;54(11):1569–77.
241. Yan J, Grantham M, Pantelic J, Bueno de Mesquita PJ, Albert B, Liu F, et al. Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115(5):1081–6.
242. Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018;36(23):3199–207.
243. Shang M, Blanton L, Brammer L, Olsen SJ, Fry AM. Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2010–2016. *Pediatrics*. 2018;141(4):e20172918.
244. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*. 2006;355(1):31–40.
245. Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpää R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(5):372–5.

246. Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza virus infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):538–54.
247. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. American Academy of Pediatrics. Parainfluenza viral infections. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. 2018;593.
248. Chanock RM, Parrott RH, Bell JA, Rowe WP, Huebner RJ. New viruses observed in children with respiratory diseases. *Public Heal Rep*. 1958;73(3):193–5.
249. Chanock RM. Association of a new type of cytopathogenic myxovirus with infantile croup. *J Exp Med*. 1956;104(4):555–76.
250. Shi T, McLean K, Campbell H, Nair H. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(1):010408.
251. Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, Poehling KA, Edwards KM, Griffin MR, et al. Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization. *J Pediatr*. 2009;154(5):694–9.
252. Munoz FM. Parainfluenza viruses in children [Internet]. 2018. Available from: www.uptodate.com
253. Calvo C, García-García ML, Ambrona P, Rico M, Pozo F, Del Mar Molinero M, et al. The burden of infections by parainfluenza virus in hospitalized children in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(9):792–4.
254. Abedi GR, Prill MM, Langley GE, Wikswo ME, Weinberg GA, Curns AT, et al. Estimates of parainfluenza virus-associated hospitalizations and cost among children aged less than 5 years in the United States, 1998-2010. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;5(1):7–13.
255. Merckx J, Ducharme FM, Martineau C, Zemek R, Gravel J, Chalut D, et al. Respiratory viruses and treatment failure in children with asthma exacerbation. *Pediatrics*. 2018;142(1):e20174105.
256. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients.

- Clin Microbiol Rev. 2014;27(3):441–62.
257. Calvo C, García-García ML, Sanchez-Dehesa R, Román C, Tabares A, Pozo F, et al. Eight year prospective study of adenoviruses infections in hospitalized children. Comparison with other respiratory viruses. PLoS One. 2015;10(7):e0132162.
 258. Flomenberg P, Kojaoghlanian T. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of adenovirus infection [Internet]. UpToDate. 2018. Available from: www.uptodate.com
 259. Lynch JP, Fishbein M, Echavarria M. Adenovirus. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32(4):494–511.
 260. Modlin J. Enterovirus and parechovirus infections: epidemiology and pathogenesis [Internet]. 2018. Available from: www.uptodate.com
 261. International Committee on Taxonomy of Viruses [Internet]. 2018. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
 262. Taravilla CN, Pérez-Sebastián I, Salido AG, Serrano CV, Extremera VC, Rodríguez AD, et al. Enterovirus A71 infection and neurologic disease, Madrid, Spain, 2016. Emerg Infect Dis. 2019;25(1):25–32.
 263. Kadambari S, Braccio S, Ribeiro S, Allen DJ, Pebody R, Brown D, et al. Enterovirus and parechovirus meningitis in infants younger than 90 days old in the UK and Republic of Ireland: a British Paediatric Surveillance Unit study. Arch Dis Child. 2019;104(6):552–7.
 264. Richardson M, Elliman D, Maguire H, Simpson J, Nicoll A. Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools. Pediatr Infect Dis J. 2001;20(4):380–39.
 265. Calvo C, Cuevas MT, Pozo F, García-García ML, Molinero M, Calderón A, et al. Respiratory infections by enterovirus D68 in outpatients and inpatients Spanish children. Pediatr Infect Dis J. 2016;35(1):45–9.
 266. Madhi SA, Variava E, Tempia S, Wolter N, Walaza S, du Plessis M, et al. Enterovirus

- genotypes among patients with severe acute respiratory illness, influenza-like illness, and asymptomatic individuals in South Africa, 2012–2014. *J Med Virol.* 2017;89(10):1759–67.
267. Jacques J, Moret H, Minette D, Lévêque N, Jovenin N, Deslée G, et al. Epidemiological, molecular, and clinical features of enterovirus respiratory infections in French children between 1999 and 2005. *J Clin Microbiol.* 2008;46(1):206–13.
 268. Reina J, Cabrerizo M. Age distribution of acute respiratory infections caused by enteroviruses in the child population. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(9):608–9.
 269. Xiang Z, Wang J. Enterovirus D68 and human respiratory infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(4):578–85.
 270. Fowlkes AL, Honarmand S, Glaser C, Yagi S, Schnurr D, Oberste MS, et al. Enterovirus-associated encephalitis in the California Encephalitis Project, 1998–2005. *J Infect Dis.* 2008;198(11):1685–91.
 271. Lau SK, Feng Y, Chen H, Luk HK, Yang WH, Li KS, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus ORF8 protein is acquired from SARS-related coronavirus from greater horseshoe bats through recombination. *J Virol.* 2015;89(20):10532–47.
 272. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465–522.
 273. McIntosh K. Coronaviruses [Internet]. 2018. Available from: www.uptodate.com
 274. Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol.* 2010;48(8):2940–7.
 275. Lepiller Q, Barth H, Lefebvre F, Herbrecht R, Lutz P, Kessler R, et al. High incidence but low burden of coronaviruses and preferential associations between respiratory viruses. *J Clin Microbiol.* 2013;51(9):3039–46.

276. Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S, et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):815–23.
277. Chen YW, Huang YC, Ho TH, Huang CG, Tsao KC, Lin TY. Viral etiology of bronchiolitis among pediatric inpatients in northern Taiwan with emphasis on newly identified respiratory viruses. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(2):116–21.
278. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, Deschildre A, Forget C, et al. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS One*. 2009;4(2):e4596.
279. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1285–9.
280. Brand H, De Groot R, Galama J, Brouwer M, Teuwen K, Hermans P, et al. Infection with multiple viruses is not associated with increased disease severity in children with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(4):393–400.
281. Drews AL, Atmar RL, Glezen WP, Baxter BD, Piedra PA, Greenberg SB. Dual respiratory virus infections. *Clin Infect Dis*. 1997;25(6):1421–9.
282. Goka EA, Vallely PJ, Mutton KJ, Klapper PE. Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: a systematic review. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(4):363–70.
283. Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e99392.
284. Costa LF, Queiróz DA, Lopes da Silveira H, Bernardino Neto M, de Paula NT, Oliveira TF, et al. Human rhinovirus and disease severity in children. *Pediatrics*. 2014;133(2):e312–21.
285. Yoshida LM, Suzuki M, Nguyen HA, Le MN, Vu TD, Yoshino H, et al. Respiratory syncytial virus: co-infection and paediatric lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2013;42(2):461–9.

286. Terulla C, Marinozzi MC, Canducci F, Romero E, Clementi M, Berrè S, et al. Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease. *J Med Virol.* 2008;80(4):716–23.
287. Amat F, Plantard C, Mulliez A, Petit I, Rochette E, Verdan M, et al. RSV-hRV co-infection is a risk factor for recurrent bronchial obstruction and early sensitization 3 years after bronchiolitis. *J Med Virol.* 2018;90(5):867–72.
288. Petrarca L, Nenna R, Frassanito A, Pierangeli A, Leonardi S, Scagnolari C, et al. Acute bronchiolitis: influence of viral co-infection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons. *J Med Virol.* 2018;90(4):631–8.
289. Tuffaha A, Gern JE, Lemanske RF. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma. *Clin Chest Med.* 2000;21(2):289–300.
290. Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):571–7.
291. Del Rosal T, García-García ML, Calvo C, Gozalo F, Pozo F, Casas I. Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44(5):410–4.
292. Coiras MT, Pérez-Breña P, García ML, Casas I. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol.* 2003;69(1):132–44.
293. Coiras MT, Aguilar JC, García ML, Casas I, Pérez-Breña P. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol.* 2004;72(3):484–95.
294. Mata Fernández C, Fernández-Benítez M, Pérez Miranda M, Guillén Grima F. Validation of the spanish version of the phase III ISAAC questionnaire on asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15(3):201–10.
295. Galdiz JB, Burgos F, García-Río F, del Campo F, Ortega F, Calle M, et al. Espirometría.

- Arch Bronconeumol. 2013;49(9):388–401.
296. Zapletal A, Paul T, Samanek M. Die Bedeutung heutiger Methoden der Lungenfunktionsdiagnostik zur Feststellung einer Obstruktion der Atemwege bei Kindern und Jugendlichen. Zeitschrift für Erkrankungen der Atmungsorgane. 1977;149(3):343–71.
 297. Asensio de la Cruz O, Córdón Martínez A, Elorz Lambarri J, Moreno Galdó A, Villa Asensi JR. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte II. An Pediatría. 2007;66(5):518–30.
 298. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(6):1130–6.
 299. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DFM, Mansbach JM, Camargo CA. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000–2009. Pediatrics. 2013;132(1):28–36.
 300. Sánchez-Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C, Bernal JL, Lopez-Pineda A. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004–2012. Curr Med Res Opin. 2015;32(4):693–8.
 301. Byington CL, Wilkes J, Korgenski K SX. Respiratory syncytial virus-associated mortality in hospitalized infants and young children. Pediatrics. 2015;135(1):e24–31.
 302. Hasegawa K, Jartti T, Bochkov YA, Gern JE, Mansbach JM, Piedra PA, et al. Rhinovirus species in children with severe bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2018;38(3):e59–62.
 303. van der Gughten AC, van der Zalm MM, Uiterwaal CS, Wilbrink B, Rossen JW, van der Ent CK. Human rhinovirus and wheezing: short and long-term associations in children. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(8):827–33.
 304. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. Lancet. 2014;383(9928):1593–604.
 305. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings,

- day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000;343(8):538–43.
306. Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD, Holt PG. The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J*. 2002;19(5):899–905.
 307. Suryadevara M, Cummings E, Bonville CA, Bartholoma N, Riddell S, Kiska D, et al. Viral etiology of acute febrile respiratory illnesses in hospitalized children younger than 24 months. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50(6):513–7.
 308. Gil J, Almeida S, Constant C, Pinto S, Barreto R, Cristino JM, et al. Relevancia a corto plazo de la coinfección viral en pacientes menores de 2 años hospitalizados con infecciones de las vías respiratorias inferiores. *An Pediatr*. 2017;88(3):127–35.
 309. Nascimento MS, Souza AV, Ferreira AV, Rodrigues JC, Abramovici S, Silva Filho LV. High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(11):1133–7.
 310. Martínez-Roig A, Salvadó M, Caballero-Rabasco MA, Sánchez-Buenavida A, López-Segura N, Bonet-Alcaina M. Coinfección vírica en las infecciones respiratorias infantiles. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(1):5–9.
 311. Asner SA, Rose W, Petrich A, Richardson S, Tran DJ. Is virus coinfection a predictor of severity in children with viral respiratory infections? *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(3):264.
 312. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(8):700–6.
 313. Jartti T, Aakula M, Mansbach JM, Piedra PA, Bergroth E, Koponen P, et al. Hospital length-of-stay is associated with rhinovirus etiology of bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(8):829–34.
 314. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. 2005;115(1):e7–14.

315. Izquierdo-Dominguez A, Jauregui I, del Cuvillo A, Montoro J, Davila I, Sastre J, et al. Allergy rhinitis: similarities and differences between children and adults. *Rhinol J.* 2018;55(4):326–31.
316. Kusel MM, Keadze T, Johnston SL, Holt PG, Sly PD. Febrile respiratory illnesses in infancy and atopy are risk factors for persistent asthma and wheeze. *Eur Respir J.* 2012;39(4):876–82.
317. Guiote-Domínguez M V., Muñoz-Hoyos A, Gutiérrez-Salmerón MT. Prevalencia de dermatitis atópica en escolares de Granada. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(8):628–38.
318. Sánchez-Lerma B, Morales-Chirivella FJ, Peñuelas I, Guerra CB, Lugo FM, Aguinaga-Ontoso I, et al. High prevalence of asthma and allergic diseases in children aged 6 to 7 years from the Canary Islands. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(5):383–90.
319. Suárez-Varela MM, García-Marcos Alvarez L, Kogan MD, González AL, Gimeno AM, Ontoso IA, et al. Climate and prevalence of atopic eczema in 6- to 7-year-old school children in Spain. ISAAC PhASE III. *Int J Biometeorol.* 2008;52(8):833–40.
320. Castro LK, Cerci Neto A, Ferreira Filho OF. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among students between 6 and 7 years of age in the city of Londrina, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2010;36(3):286–92.
321. Ho CL, Chang LI, Wu WF. The prevalence and risk factors of atopic dermatitis in 6–8 year-old first graders in Taipei. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(2):166–71.
322. Ibáñez MD, Navarro A, Sánchez MC, Rondón C, Montoro J, Matéu V, et al. Rhinitis and its association with asthma in patients under 14 years of age treated in allergy departments in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(5):402–6.
323. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1049–62.
324. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, García Hernández G, Aguinaga Ontoso I, González Díaz C, Morales Suárez-Varela M, et al. Tendencia temporal y variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 6-7 años de ocho áreas

- españolas, según el ISAAC. *An Pediatr.* 2005;62(3):229–36.
325. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638–46.
 326. Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K, Hischenhuber C, et al. Perceived food allergy in children in 10 european nations: A randomised telephone survey. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143(4):290–5.
 327. Keil T, McBride D, Grimshaw K, Niggemann B, Xepapadaki P, Zannikos K, et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2010;65(4):482–90.
 328. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, Wu P, et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics.* 2007;119(6):1104–12.
 329. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine european countries. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(3):230–9.
 330. Behrooz L, Balekian DS, Faridi MK, Espinola JA, Townley LP, Camargo CA. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and risk of severe bronchiolitis during infancy. *Respir Med.* 2018;140:21–6.
 331. DiFranza JR, Masaquel A, Barrett AM, Colosia AD, Mahadevia PJ. Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children. *BMC Pediatr.* 2012;12:81.
 332. Lawder R, Whyte B, Wood R, Fischbacher C, Tappin DM. Impact of maternal smoking on early childhood health: a retrospective cohort linked dataset analysis of 697 003 children born in Scotland 1997–2009. *BMJ Open.* 2019;9(3):e023213.
 333. Ferrante G, Antona R, Malizia V, Montalbano L, Corsello G, La Grutta S. Smoke exposure as a risk factor for asthma in childhood: a review of current evidence. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(6):454–61.

334. Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J Med Virol*. 2008;80(10):1843–9.
335. Lazar I, Weibel C, Dziura J, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Human metapneumovirus and severity of respiratory syncytial virus disease. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(7):1318–20.
336. Van Woensel J, Bos A, Lutter R, Rossen J, Schuurman R. Absence of human metapneumovirus co-infection in cases of severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(9):872–4.
337. De Paulis M, Gilio AE, Ferraro AA, Ferronato AE, do Sacramento PR, Botosso VF, et al. Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(4):307–13.
338. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758–66.
339. Mikalsen IB, Halvorsen T, Eide GE, Øymar K. Severe bronchiolitis in infancy: can asthma in adolescence be predicted? *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(6):538–44.
340. Lukkarinen M, Koistinen A, Turunen R, Lehtinen P, Vuorinen T, Jartti T. Rhinovirus-induced first wheezing episode predicts atopic but not nonatopic asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):988–95.
341. Wennergren G, Åmark M, Åmark K, Óskarsdóttir S, Sten G, Redfors S. Wheezing bronchitis reinvestigated at the age of 10 years. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 1997;86(4):351–5.
342. Björkstén B, Dumitrascu D, Foucard T, Khetsuriani N, Khaitov R, Leja M, et al. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J*. 1998;12(2):432–7.
343. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1105–10.

344. Brandão H, Vieira GO, Vieira TO, Cruz AA, Guimarães AC, Teles C, et al. Acute viral bronchiolitis and risk of asthma in schoolchildren: analysis of a Brazilian newborn cohort. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(3):223–9.
345. Von Mutius E. Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. *Thorax*. 1996;51(1):3–6.
346. Lukkarinen M, Lukkarinen H, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. Prednisolone reduces recurrent wheezing after first rhinovirus wheeze: a 7-year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(3):237–43.
347. Van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):565–9.
348. Sarafino EP, Goldfedder J. Genetic factors in the presence, severity, and triggers of asthma. *Arch Dis Child*. 1995;73(2):112–6.
349. Carroll KN, Gebretsadik T, Minton P, Woodward K, Liu Z, Miller EK, et al. Influence of maternal asthma on the cause and severity of infant acute respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1236–42.
350. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA 2LEN review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2008;63(1):47–57.
351. Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*. 1999;54(12):1119–38.
352. Ochoa Sangrador C, Vázquez Blanco A. Day-care center attendance and risk of Asthma—A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(6):578–84.
353. Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol*. 2009;161(2):373–83.
354. Björkstén B. Does breast-feeding prevent the development of allergy? *Immunol Today*. 1983;4(8):215–7.
355. Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic

- diseases in infants - A prospective birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2002;87(6):478–81.
356. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *Br Med J*. 1999;319(7213):815–9.
 357. Burgess SW. Breastfeeding does not increase the risk of asthma at 14 years. *Pediatrics*. 2006;117(4):e787–92.
 358. Wright AL, Holberg J, Taussig LM, Martinez FD, Holberg CJ. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax*. 2001;56(3):192–7.
 359. Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A, Jenkins MA, Wharton CL, Tang ML, et al. Breast-feeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1051–7.
 360. Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):49–54.
 361. Björkstén B, Aït-Khaled N, Innes Asher M, Clayton TO, Robertson CF, Anderson HR, et al. Global analysis of breast feeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6–7 year old children: ISAAC Phase Three. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(6):318–25.
 362. Wennergren G, Hansson S, Engström I, Jodal U, Amark M, Brolin I, et al. Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. *Acta Paediatr*. 1992;81(1):40–5.
 363. Price JF. Acute and long-term effects of viral bronchiolitis in infancy. *Lung*. 1990;168 Suppl.(1):414–21.
 364. Welliver RC, Sun M, Rinaldo D, Ogra PL. Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr*. 1986;109(5):776–80.

365. Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7–8 years. *Pediatr Pulmonol*. 1993;15(1):19–27.
366. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*. 1986;136(7):2348–57.
367. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*. 1996;17(3):138–46.
368. Murai H, Terada A, Mizuno M, Asai M, Hirabayashi Y, Shimizu S, et al. IL-10 and RANTES are elevated in nasopharyngeal secretions of children with respiratory syncytial virus infection. *Allergol Int*. 2007;56(2):157–63.
369. García-García ML, Calvo C, Moreira A, Cañas JA, Pozo F, Sastre B, et al. Thymic stromal lymphopoietin, IL-33, and periostin in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Med (United States)*. 2017;96(18):e6787.
370. Zhou B, Headley MB, Aye T, Tocker J, Comeau MR, Ziegler SF. Reversal of thymic stromal lymphopoietin-induced airway inflammation through inhibition of Th2 responses. *J Immunol*. 2008;181(9):6557–62.
371. Venge J, Lampinen M, Håkansson L, Rak S, Venge P. Identification of IL-5 and RANTES as the major eosinophil chemoattractants in the asthmatic lung. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(5):1110–5.
372. Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, Liggitt HD, Dahl ME, Lewis DB, et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol*. 2005;(10):1047–53.
373. Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol*. 2010;11(4):289–93.
374. Kato A, Favoreto S, Avila PC, Schleimer RP. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. *J Immunol*. 2007;179(2):1080–7.

375. Ito T, Wang Y-H, Duramad O, Hori T, Delespesse GJ, Watanabe N, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med*. 2005;202(9):1213–23.
376. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol*. 2014;174(12):8183–90.
377. Pattarini L, Trichot C, Bogiatzi S, Grandclaude M, Meller S, Keuylian Z, et al. TSLP-activated dendritic cells induce human T follicular helper cell differentiation through OX40-ligand. *J Exp Med*. 2017;214(5):1529–46.
378. García-García M, Calvo C, Ruiz S, Pozo F, Del Pozo V, Remedios L, et al. Role of viral coinfections in asthma development. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189083.
379. Hashimoto K, Durbin JE, Zhou W, Collins RD, Ho SB, Kolls JK, et al. Respiratory syncytial virus infection in the absence of STAT1 results in airway dysfunction, airway mucus, and augmented IL-17 levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):550–7.
380. Bermejo-Martin JF, Garcia-Arevalo MC, De Lejarazu RO, Ardura J, Eiros JM, Alonso A, et al. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children. *Eur Cytokine Netw*. 2007;18(3):162–7.
381. Chung HL, Kim SG. RANTES may be predictive of later recurrent wheezing after respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2002;88(5):463–7.
382. Bendelja K, Gagro A, Bace A, Lokar-Kolbas R, Krsulovic-Hresic V, Drazenovic V, et al. Predominant type-2 response in infants with respiratory syncytial virus (RSV) infection demonstrated by cytokine flow cytometry. *Clin Exp Immunol*. 2000;121(2):332–8.
383. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JT, et al. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*.

- 2000;161(5):1518–23.
384. Ermers MJ, Janssen R, Onland-Moret NC, Hodemaekers HM, Rovers MM, Houben ML, et al. IL10 family member genes IL19 and IL20 are associated with recurrent wheeze after respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Res.* 2011;70(5):518–23.
 385. Pala P, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Metcalfe C, Sigurs N, Openshaw PJ. Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J.* 2002;20(2):376–82.
 386. Schuurhof A, Janssen R, de Groot H, Hodemaekers HM, de Klerk A, Kimpen JL, et al. Local interleukin-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with post-bronchiolitis wheeze. *Respir Res.* 2011;12:121.
 387. Takeyama A, Hashimoto K, Sato M, Sato T, Tomita Y, Maeda R, et al. Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years. *Eur J Pediatr.* 2014;173(7):959–66.
 388. Arruvito L, Raiden S, Geffner J. Host response to respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(3):259–66.
 389. Rossi GA, Colin AA. Respiratory syncytial virus–host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(4):320–31.
 390. Perez GF, Pancham K, Huseni S, Preciado D, Freishtat RJ, Colberg-Poley AM, et al. Rhinovirus infection in young children is associated with elevated airway TSLP levels. *Eur Respir J.* 2014;44(4):1075–8.
 391. Perez GF, Pancham K, Huseni S, Jain A, Rodriguez-Martinez CE, Preciado D, et al. Rhinovirus-induced airway cytokines and respiratory morbidity in severely premature children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(2):145–52.
 392. Mehta AK, Duan W, Doerner AM, Traves SL, Broide DH, Proud D, et al. Rhinovirus infection interferes with induction of tolerance to aeroantigens through OX40 ligand, thymic stromal lymphopoietin, and IL-33. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):278–88.

393. Donovan C, Bourke JE, Vlahos R. Targeting the IL-33/IL-13 Axis for Respiratory Viral Infections. *Trends Pharmacol Sci.* 2016;37(4):252–61.
394. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BMJ, Shamji BWH, Trujillo-Torralbo MB, Footitt J, et al. IL-33-Dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(12):1373–82.
395. Díaz P V., Valdivia G, Gaggero AA, Bono MR, Zepeda G, Rivas M, et al. Pro-inflammatory cytokines in nasopharyngeal aspirate from hospitalized children with respiratory syncytial virus infection with or without rhinovirus bronchiolitis, and use of the cytokines as predictors of illness severity. *Med (United States).* 2015;94(39):e1512.
396. Çalışkan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E, Bønnelykke K, Stein MM, Du G, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med.* 2013;368(15):1398–407.
397. García-Marcos L, Batllés-Garrido J, Blanco-Quirós A, García-Hernández G, Guillén-Grima F, González-Díaz C, et al. Influence of two different geo-climatic zones on the prevalence and time trends of asthma symptoms among Spanish adolescents and schoolchildren. *Int J Biometeorol.* 2009;53(1):53–60.
398. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(8):820–6.
399. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(8):680–6.
400. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics.* 2000;106(6):1406–12.
401. Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(4):316–23.
402. Piippo-Savolainen E, Korppi M, Korhonen K, Remes S. Adult asthma after non-

- respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: subgroup analysis of the 20-year prospective follow-up study. *Pediatr Int.* 2007;49(2):190–5.
403. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(11):1070.
 404. Ruotsalainen M, Hyvärinen MK, Piippo-Savolainen E, Korppi M. Adolescent asthma after rhinovirus and respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(7):633–9.
 405. Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):501–7.
 406. Lehtinen P, Ruohola A, Vanto T, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):570–5.
 407. Valkonen H, Waris M, Ruohola A, Ruuskanen O, Heikkinen T. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: a 3-year follow-up. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009;64(9):1359–65.
 408. Bønnelykke K, Vissing NH, Sevelsted A, Johnston SL, Bisgaard H. Association between respiratory infections in early life and later asthma is independent of virus type. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):81–6.
 409. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 4.4. 2019; Available from: www.gemasma.com
 410. Bergroth E, Aakula M, Korppi M, Remes S, Kivistö JE, Piedra PA, et al. Post-bronchiolitis use of asthma medication: a prospective 1-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(4):363–8.
 411. Duijts L, Granell R, Sterne JAC, Henderson AJ. Childhood wheezing phenotypes influence asthma, lung function and exhaled nitric oxide fraction in adolescence. *Eur Respir J.* 2016;47(2):510–9.

412. Fjaerli HO, Farstad T, Rød G, Ufert GK, Gulbrandsen P NB. Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. *BMC Pediatr.* 2005;5:31.
413. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(2):155–60.
414. Simon MR, Chinchilli VM, Phillips BR, Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Szeffler SJ, et al. Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FEV₁/forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiological parameters in asthmatic children with normal FEV₁ values. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):527–34.
415. Zomer-Kooijker K, van der Ent CK, Ermers MJ, Uiterwaal CS, Rovers MM, Bont LJ. Increased risk of wheeze and decreased lung function after respiratory syncytial virus infection. *PLoS One.* 2014;9(1):e87162.
416. Backman K, Piippo-Savolainen E, Ollikainen H, Koskela H, Korppi M. Adults face increased asthma risk after infant RSV bronchiolitis and reduced respiratory health-related quality of life after RSV pneumonia. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2014;103(8):850–5.
417. Sigurs N. A cohort of children hospitalised with acute RSV bronchiolitis: Impact on later respiratory disease. *Paediatr Respir Rev.* 2002;3(3):177–83.
418. Lauhkonen E, Koponen P, Nuolivirta K, Helminen M, Paassilta M, Toikka J, et al. Following up infant bronchiolitis patients provided new evidence for and against the united airway disease hypothesis. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2016;105(11):1355–60.
419. Debley JS, Stamey DC, Cochrane ES, Gama KL, Redding GJ. Exhaled nitric oxide, lung function, and exacerbations in wheezy infants and toddlers. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1228–34.
420. Elliott M, Heltshe SL, Stamey DC, Cochrane ES, Redding GJ, Debley JS. Exhaled nitric oxide predicts persistence of wheezing, exacerbations, and decline in lung function in wheezy infants and toddlers. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(12):1351–61.
421. Ghdifan S, Verin E, Couderc L, Lubrano M, Michelet I, Marguet C. Exhaled nitric oxide

- fractions are well correlated with clinical control in recurrent infantile wheeze treated with inhaled corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(7):1015–20.
422. Mikalsen IB, Halvorsen T, Øymar K. Exhaled nitric oxide is related to atopy, but not asthma in adolescents with bronchiolitis in infancy. *BMC Pulm Med.* 2013;13:66.
 423. Garcia-Marcos L, Rubi Ruiz T, Garcia-Hernandez G, Suarez-Varela MM, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Asthma and rhinoconjunctivitis comorbidity: united airway disease or inherited target organs? *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 2):e142-8.
 424. Rimmer J, Ruhno JW. 6: Rhinitis and asthma: united airway disease. *Med J Aust.* 2006;185(10):565–71.
 425. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy.* 2007;62(Suppl 84):1–41.
 426. Goksör E, Alm B, Pettersson R, Möllborg P, Erdes L, Åberg N, et al. Early fish introduction and neonatal antibiotics affect the risk of asthma into school age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(4):339–44.
 427. Soto-Martínez ME, Yock-Corrales A, Camacho-Badilla K, Abdallah S, Duggan N, Avila-Benedictis L, et al. The current prevalence of asthma, allergic rhinitis, and eczema related symptoms in school-aged children in Costa Rica. *J Asthma.* 2019;56(4):360–8.
 428. Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax.* 2004;59(7):563–8.
 429. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, Tagliabue C, Borzani I, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respi Viruses.* 2013;7(1):18–26.

ANEXOS

ANEXO 1: EVALUACIÓN DEL CÓMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



C.E.I.C

Dña. Ana López Martín, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa,

CERTIFICA

Que el Proyecto de Investigación con título:

"Papel de las coinfecciones virales en el desarrollo de asma en niños con antecedente de bronquiolitis grave"

Ha sido valorada por este Comité, considerándole **FAVORABLE** en su reunión de fecha **27 de septiembre de 2017**.

Este Comité acepta que sea llevada a cabo por la **Dra. Sara Ruiz González**, del servicio de **Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa**.

Además, se hace constar que:

1. El CEIC, tanto en su composición, como en los PNTs cumple las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la Orden SAS 3470/2009, de 16 de diciembre.
2. La composición actual del CEIC es la siguiente:

D. Adolfo Ramos Luengo	Presidente, adjunto del Servicio de Anestesiología
D. Carlos González Juárez	Vicepresidente, adjunto de Psiquiatría
D ^a . Ana López Martín	Secretaria Técnica, adjunta del servicio de Oncología.
D ^a Amparo Lucena Campillo	Vocal, adjunta del servicio de Farmacia
D ^a Beatriz Medina Bustillo	Vocal, Farmacéutica Atención Primaria Dirección Asistencial Sur
D. Miguel Cervero Jiménez	Vocal, Presidente de la Comisión de Investigación
D. Sergio Quevedo Teruel	Vocal, adjunto de Pediatría y Áreas Específicas.
D. Daniel Ordorica Rubiano	Vocal, enfermero, Especialista en Geriatria.
D ^a . Lucía Llanos Jiménez	Vocal, Farmacóloga Clínica
D ^a . M ^a Teresa Rodríguez Monje	Vocal, médico de Atención Primaria.
D ^a Isabel Herranz Lama Noriega	Vocal lego, Lda. en Derecho, Especialista en Derecho sanitario.
D ^a Ana Isabel Martín Cuesta	Vocal, miembro lego, administrativa del CEIC

Leganés, 2 de octubre de 2017



Fdo.: Ana López Martín

ANEXO 2: DOCUMENTO DE INFORMACIÓN A LOS PADRES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO SOBRE EL PAPEL DE LAS COINFECCIONES VIRALES EN EL DESARROLLO DE ASMA EN NIÑOS CON ANTECEDENTES DE BRONQUIOLITIS GRAVE

1. INFORMACIÓN PARA LOS PADRES

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

Le proponemos participar en un estudio clínico cuyo objetivo principal es determinar si la coinfección viral (infección por dos o más virus) en un episodio de bronquioltis grave aumenta el riesgo de desarrollar asma en etapas posteriores de la infancia. Antes de que tome una decisión, nos gustaría informarle sobre porqué se está realizando el estudio y qué conlleva su participación. Por favor, tómese tiempo en leer esta información y no dude en preguntarnos si tiene alguna duda.

¿Por qué organizar un estudio de estas características?

Los niños que presentan bronquioltis en la primera infancia tienen mayor riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes y asma durante la infancia y la vida adulta. Se ha estudiado el papel de ciertos virus, en especial el virus respiratorio sincitial en la fisiopatología de esta enfermedad, pero hay pocos estudios médicos que estudien las implicaciones de presentar coinfección viral en el episodio de bronquioltis.

¿A quién va dirigido este estudio?

A todos los niños de edades comprendidas entre 6 y 9 años, ambos inclusive, con antecedente de bronquioltis grave. Quedarían excluidos los niños que asocien alguna enfermedad grave que les impida llevar a cabo de forma adecuada las pruebas de función respiratoria.

¿Qué implica este estudio?

Si usted acepta participar en este estudio, citaremos a su hijo para una evaluación en consulta.

Inicialmente se le realizará un cuestionario de síntomas y un cuestionario de prevalencia de asma.

Al niño se le realizará una exploración física y una espirometría basal. La espirometría dura unos 10 minutos y no es molesta para el niño ni tiene efectos secundarios.

¿Por qué le solicitamos que su hijo participe en este estudio?

Este estudio nos permitirá determinar si la infección por dos o más virus en un episodio de bronquiolitis grave aumenta el riesgo de desarrollar patología respiratoria posterior en comparación con la infección por un único virus.

También podremos identificar pacientes con asma y recomendarle seguimiento en la consulta de Neumología Infantil del hospital si su hijo lo precisa.

¿Debe su hijo participar en el estudio?

Usted puede decidir si colaborar en el estudio o no. Su participación en el mismo es totalmente voluntaria; si decide no participar, su hijo/a recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada. Si decide participar, deberá firmar la hoja de consentimiento informado. Será libre de abandonar el estudio en cualquier momento, sin dar ninguna explicación para ello. Esto no influirá en los cuidados médicos que usted o su hijo reciban.

¿En qué consistirá participar en el estudio?

Su hijo deberá acudir un día a las consultas de Pediatría del Hospital Severo Ochoa (le proporcionaremos la cita telefónicamente). Si detectamos que tiene asma le ofreceremos la posibilidad de seguimiento en estas consultas. No es de esperar ningún riesgo derivado de la participación de su hijo en el estudio. Tampoco es de esperar ningún beneficio directo por su participación.

La participación del estudio consistirá en:

- La recogida de algunos datos relacionados con la salud de su hijo/a, su familia y sus costumbres, que se realizará mediante entrevista y cuestionario escrito.

- Prueba de función respiratoria: espirometría. Esta prueba no es molesta y se realiza habitualmente en las consultas de Neumología en los niños con asma. Se trata de una prueba en la que el niño únicamente tiene que soplar o respirar con normalidad a través de un aparato.

Tanto la recogida de datos como las demás pruebas se realizarán en una única visita, que se concertará telefónicamente.

¿Cuáles son los beneficios de su participación?

Contribuir a un mayor conocimiento sobre las repercusiones de la coinfección viral en la bronquiolitis grave a largo plazo en lo que respecta a la función pulmonar y a la salud respiratoria.

Contribuir a mejorar el seguimiento y la atención de los niños con patología respiratoria.

¿Tiene el estudio algún riesgo?

Las pruebas de función pulmonar pueden provocar tos, “pitos” en el pecho o sensación de fatiga. En ese caso se empleará salbutamol inhalado para el alivio de los síntomas.

¿Qué más necesita saber?

Si usted acepta que su hijo participe en el estudio toda la información recogida se mantendrá en estricta confidencialidad (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre desarrollada en el reglamento del Real Decreto 1720/2007 del 21 de diciembre). Ninguna información que identifique a su hijo será distribuida fuera del hospital. Si los resultados del estudio son publicados, la identidad de su hijo se mantendrá en secreto. Mediante la firma de este consentimiento informado, usted autoriza a estas personas para que tengan acceso a sus datos.

El investigador responsable podrá retirar a su hijo del estudio por las razones que él considere oportunas.

Todas las pruebas y procedimientos se realizarán gratuitamente. Los investigadores no recibirán ninguna compensación económica por el estudio.

¿Quién supervisa el estudio?

El Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa, que es el organismo encargado de evaluar la seguridad de los pacientes y los aspectos éticos y metodológicos de este estudio, ha aprobado su realización, así como la presente hoja de información y el formulario de consentimiento informado.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable:

Dra. Sara Ruiz González

Dra. M^a Luz García-García

Teléfono: Secretaría de Pediatría 914818460

Dirección: Hospital Universitario Severo Ochoa

Servicio de Pediatría

Avda. Orellana s/n

28911 Leganés. Madrid

2. CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Yo.....

DNI:.....

En calidad de

(relación con el participante)

de.....

(nombre del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado

- He podido hacer preguntas sobre el estudio

- He recibido la suficiente información sobre el estudio

- He hablado

con:.....

(nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que los resultados de la investigación serán publicados en revistas científicas (sin datos concretos de mi hijo).

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos

Y presto mi conformidad para que

.....

(nombre del participante)

participe en este estudio.

Firma del representante:

Fecha:

Firma del investigador:

Fecha:

ANEXO 3: CUESTIONARIO A RELLENAR DURANTE EL INGRESO POR BRONQUIOLITIS (A RELLENAR EN PLANTA DE PEDIATRÍA)

CÓDIGO IDENTIFICACIÓN PACIENTE:

Fecha de ingreso:

Fecha de nacimiento:

Fecha de alta:

Temperatura máxima alcanzada:

Duración de la fiebre:

SatO₂ mínima:

Duración de la oxigenoterapia:

Oxígeno alto flujo: SÍ / NO

Duración oxígeno alto flujo:

Necesidad de UCI: SÍ / NO

Ventilación mecánica: SÍ / NO

Duración:

Tratamiento antibiótico: SÍ / NO

Motivo antibiótico:

Radiografía de tórax:

- Normal
- Infiltrados perihiliares/peribronquiales
- Infiltrado lobar
- Infiltrado segmentario
- Atelectasia
- Derrame

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:

Otros diagnósticos:

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Hemograma:

Hemocultivo:

Proteína C reactiva:

Procalcitonina:

Otros:

ASPIRADO NASOFARÍNGEO:

ANEXO 4: CUESTIONARIO CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICO (A RELLENAR EN LA CONSULTA DE SEGUIMIENTO)

CUESTIONARIO CLÍNICO EPIDEMIOLOGICO				
CÓDIGO IDENTIFICACIÓN:		EDAD ACTUAL:	Sexo: H/M	
Fecha de Ingreso:		Fecha de nacimiento:	Edad al ingreso:	
Duración ingreso:	Hipoxia	Duración Oxígeno:	UCI: SÍ/NO	Infiltrado: SÍ/NO
Coinfección: SI/NO	Virus:	Antibiótico: SI/NO		
A Personales:				
- Prematuridad:	sem	DBP: SÍ/NO	VM: SÍ/NO	
- D. Atópica: SÍ/NO	Rinitis: SÍ/NO			
- Alergias alimentarias: SÍ/NO	Otros:			
A familiares 1º grado:		Hermanos menores de 5 años: SI/NO		
ASMA:	madre	padre	hermanos	
Atopia/alergias:	madre	padre	hermanos	
Tabaco madre (nº):		Tabaco padre (nº):		
Tabaco madre BQL (nº):		Tabaco padre BQL (nº):		
Tabaco embarazo (nº):				
Animales: SI/NO		¿Cuál?		
Acudió a guardería: SI/NO		Edad inicio guardería:		
LM: SÍ/NO	Duración:	Tiempo de lactancia mixta:	Tiempo de LME	
Recibió profilaxis con vit D: SÍ/NO		Tiempo:		
Episodios de broncoespasmo: SI/NO (necesidad de broncodilatadores)				
Número de episodios al año:				
¿Ha precisado ingreso por este motivo? SI/NO Número de ingresos:				
¿Ha precisado tratamiento de mantenimiento?: SÍ/NO				
Budesonida SÍ/NO		Duración (meses)		
Montelukast SÍ/NO		Duración (meses)		
Otros		Duración (meses)		

ANEXO 5: CUESTIONARIO ISAAC (A RELLENAR EN LA CONSULTA DE SEGUIMIENTO)

1.- ¿Alguna vez ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en el pasado?

Si []

No []

SI HAS CONTESTADO "NO" POR FAVOR, SALTA A LA PREGUNTA 6

2.- ¿Ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en los últimos doce meses?

Si []

No []

SI HAS CONTESTADO "NO" POR FAVOR, SALTA A LA PREGUNTA 6

3.- ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho ha tenido su hijo en los últimos doce meses?

Ninguno []

1 a 3 []

4 a 12 []

Más de 12 []

4.- ¿Cuántas veces se has despertado su hijo por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos doce meses?

Nunca se ha levantado con pitos []

Menos de una noche por semana []

Una o más noches por semana []

5.- Los silbidos o pitos en el pecho, ¿han sido tan importantes como para que cada dos palabras seguidas haya tenido que parar para respirar, en los últimos doce meses?

Si []

No []

6.- ¿Alguna vez ha tenido asma su hijo?

Si ☐

No ☐

7.- ¿Ha notado que su hijo tenga pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

8.- ¿Ha tenido su hijo tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho, en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

